

Disbui. München

1987

Olbrich, Lydia

Aus der Gynäkologisch-Geburtshilflichen Abteilung des Städtischen
Krankenhauses München-Harlaching
Vorstand: Prof. Dr. med. G. Döring

Klinische Erfahrungen mit Prostaglandinanwendung als
präoperatives Priming im ersten Trimenon und zur Abort-
induktion im zweiten und dritten Trimenon

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorgelegt
von
Lydia Olbrich
aus
Dorfen
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Döring

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. E.-R. Weissenbacher

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 08. 10. 1987

GLIEDERUNG

Seite

I.	<u>EINFÜHRUNG IN DAS THEMA</u>	1
1.	<u>.Zur Problematik von Schwangerschaftsabbrüchen im I. Trimenon</u>	1
1.1.	Schwierigkeiten des Eingriffs	1
1.2.	Vorteil der Prostaglandin (=PG)-Anwendung	1
1.2.1.	Mechanismus des Primings	1
1.2.2.	Verringerung von Früh- und Spätkomplikationen	1
2.	<u>Problematik von Abbrüchen im II. Trimenon</u>	1
2.1.	Gebräuchliche Methoden vor Einführung der Prostaglandine	1
2.1.1.	Chirurgische Eingriffe	2
2.1.2.	Instillation von Lösungen	2
2.1.2.1.	Hypertones NaCl	2
2.1.2.2.	Harnstoff und Rivanol	2
2.1.3.	Oxytocin	2
2.2.	Entscheidende Verbesserung der Situation durch Prostaglandine	2
II.	<u>MATERIAL UND METHODIK</u>	3
1.	<u>Art der Studie</u>	3
1.1.	Methoden der Erfassung	3
1.2.	Patientinnengut	4
2.	<u>Verwendete Präparate, Applikationsweisen und Verteilung der Patientinnen in den einzelnen Applikationsgruppen</u>	4
2.1.	<u>Beim Priming</u>	4
2.1.1.	PG F ₂ alpha-Gel	4
2.1.2.	Sulproston-Gel	6
2.1.3.	Sulproston i. m.	6

	Seite
2.2. <u>Zur Abortinduktion</u>	6
2.2.1. PG F ₂ alpha intraamnial	6
2.2.2. PG F ₂ alpha i. v.	7
2.2.3. Sulproston i. v.	7
2.2.4. Sulproston i. m.	7
2.2.5. PG E ₂ intraamnial	7
2.2.6. PG F ₂ alpha extraamnial	7
3. <u>Weiteres Vorgehen</u>	7
3.1. Vorbereitung des Eingriffs und Kontraindikationen	7
3.2. Überwachung und weitere Therapie	8
4. <u>Bewertungskriterien</u>	8
4.1. Beim Priming	8
4.2. Bei der Abortinduktion	8
III. <u>ERGEBNISSE</u>	10
1. <u>Priming</u>	10
1.1. <u>Erfolg</u>	10
1.1.1. Sulproston-Gel	10
1.1.2. PG F ₂ alpha-Gel	10
1.1.3. Sulproston i. m.	11
1.2. <u>Nebenwirkungen</u>	11
1.2.1 Schmerzen	11
1.2.2. Gastrointestinale Störungen	11
1.2.3. Sonstige Nebenwirkungen	11
1.3. <u>Komplikationen des operativen Eingriffs und postoperativer Zustand</u>	13
1.3.1. Verletzung der Geburtswege	13
1.3.2. Blutverlust	13
1.3.3. Aszensionen	13
1.3.4. Postoperativer Zustand	13

	Seite
1.4. <u>Vergleich Primigravidae - Multigravidae</u>	14
1.5. <u>Vergleich Interruptio-Missed Abortion</u>	14
2. <u>Abortinduktion</u>	15
2.1. <u>Erfolg</u>	15
2.1.1. Beendete Schwangerschaften nach der ersten PG-Anwendung	15
2.1.2. Beendete Schwangerschaften innerhalb der ersten 12, 24 und 48 Stunden	16
2.1.3. Vergleich der Abortinduktionsintervalle	18
2.1.4. Vollständigkeit der Aborte	19
2.1.5. Versager	20
2.1.5.1. -beim Sulproston i. v.	20
2.1.5.2. -beim Sulproston i. m.	20
2.1.5.3. -beim PG F ₂ alpha intraamnial	20
2.1.5.4. -beim PG F ₂ alpha i. v.	20
2.1.5.5. -beim PG F ₂ alpha extraamnial	20
2.1.5.6. -beim PG E ₂ intraamnial	20
2.2. <u>Nebenwirkungen und Komplikationen der PG-Anwendung</u>	21
2.2.1. Schmerzen	21
2.2.2. Gastrointestinale Nebenwirkungen	21
2.2.3. Sonstige Nebenwirkungen	22
2.2.4. Komplikationen	23
2.3. <u>Komplikationen durch den Schwangerschaftsabbruch und weiterer Verlauf</u>	24
2.3.1. Verletzungen der Geburtswege	25
2.3.2. Blutverlust	25
2.3.3. Aszensionen	25
2.3.4. Weiterer Verlauf	25
2.3.5. Ungeplante Laparatomie	25
2.4. <u>Vergleich Primigravidae-Multigravidae</u>	26
2.4.1. Erfolg	26
2.4.2. Nebenwirkungen	29
2.5. <u>Vergleich intakte - gestörte Schwangerschaft</u>	30
2.5.1. Erfolg	30
2.5.2. Nebenwirkungen	34

	Seite
IV. <u>DISKUSSION</u>	36
1. <u>Theoretische Grundlagen</u>	36
1.1. <u>Zentrale Bedeutung der Prostaglandine in</u>	36
<u>Physiologie von Schwangerschaft und Geburt</u>	
1.1.1. Bedeutung für Ovulation, Menstruationsauslösung	36
und Schwangerschaft	
1.1.2. Bedeutung für den Geburtsvorgang	36
1.1.3. Bedeutung bei Abortvorgängen	37
1.2. <u>Zum Problem der PG-induzierten Wehen</u>	37
1.2.1. -bei in-vitro-Untersuchungen und Aborteinleitungen	37
1.2.2. -bei Geburtseinleitungen	37
1.3. <u>Probleme und Nebenwirkungen der PG-Anwendung</u>	38
1.3.1. -durch schnellen Abbau	38
1.3.2. -durch unspezifische Wirkung auch auf andere Organe	38
1.3.2.1. gastrointestinale Nebenwirkungen	38
1.3.2.2. Schmerzen	38
1.3.2.3. Temperaturerhöhung und Kreislaufwirkung	38
1.3.2.4. Zentralnervöse Erscheinungen	38
1.3.2.5. Pulmonale Beeinträchtigung	38
1.3.2.6. Gerinnungsstörungen	39
1.3.2.7. Sonstige Nebenwirkungen	39
1.4. <u>Verringerung der Nebenwirkungen durch</u>	39
1.4.1. -lokale Anwendung	39
1.4.2. -Entwicklung von Analoga (Sulproston)	39
2. <u>Allgemeine Vorbemerkungen</u>	40
2.1. <u>Zur Vergleichbarkeit von klinischen Studien</u>	40
<u>hinsichtlich</u>	
2.1.1. -Patientengut	40
2.1.2. -Vorgehensweise	40
2.1.3. -Bewertungskriterien	40
2.1.4. -Kollektivgröße	40
2.2. <u>Schwierigkeiten einer retrospektiven</u>	40
<u>Betrachtungsweise</u>	

	Seite
3. <u>Diskussion der Ergebnisse beim Priming</u>	42
3.1. <u>Sulproston i. m.</u>	42
3.1.1. <u>Besprechung der eigenen Ergebnisse</u>	42
3.1.1.1. Effektivität	42
3.1.1.2. Nebenwirkungen und Komplikationen	42
3.1.2. <u>Vergleich mit anderen Arbeiten</u>	43
3.1.2.1. Effektivität	43
3.1.2.2. Nebenwirkungen und Komplikationen	43
3.1.2.3. Vergleich Primi-/ Multigravidae und intakte/ gestörte Schwangerschaft	43
3.1.3. <u>Abschließende Beurteilung</u>	43
3.2. <u>Sulproston-Gel intrazervikal</u>	44
3.2.1. <u>Besprechung der eigenen Ergebnisse</u>	44
3.2.1.1. Effektivität	44
3.2.1.2. Nebenwirkungen	44
3.2.1.3. Probleme durch die Vorgehensweise	44
3.2.2. <u>Vergleich mit anderen Autoren</u>	44
3.2.2.1. Effektivität	44
3.2.2.2. Nebenwirkungen	45
3.2.2.3. Vergleich prä-/ postoperative Beschwerden	45
3.2.3. <u>Abschließende Beurteilung</u>	45
3.3. <u>PG F₂alpha-Gel intrazervikal</u>	46
3.3.1. <u>Besprechung der eigenen Ergebnisse</u>	46
3.3.1.1. Effektivität	46
3.3.1.2. Nebenwirkungen	46
3.3.2. <u>Vergleich mit anderen Arbeiten</u>	46
3.3.2.1. Effektivität	46
3.3.2.2. Nebenwirkungen	46
3.3.3. <u>Abschließende Beurteilung</u>	46
 4. <u>Diskussion der Ergebnisse der Aborteinleitung</u>	47
4.1. <u>Sulprostonanwendung</u>	47
4.1.1. <u>Besprechung der eigenen Ergebnisse</u>	47
4.1.1.1. Effektivität	47
4.1.1.2. Nebenwirkungen und Komplikationen der Sulproston - anwendung	47

	Seite
4.1.2. <u>Vergleich mit Erfahrungen anderer Autoren bei</u> <u>Sulprostonanwendung</u>	48
4.1.2.1. i.v.-Anwendung	48
4.1.2.2. i.m.-Injektion	49
4.1.2.3. Extraamniale Applikation	49
4.1.2.4. Vorteile eines Primings vor Aborteinleitung	49
4.1.2.5. Vergleich Primi-/ Multigravidae und intakte / gestörte Schwangerschaft	49
4.1.3. <u>Abschließende Beurteilung</u>	50
4.2. <u>Intraamniale PG-Anwendung</u>	50
4.2.1. <u>Besprechung der eigenen Ergebnisse</u>	50
4.2.1.1. Effektivität	50
4.2.1.2. Nebenwirkungen und Komplikationen der intraamnialen Anwendungsweise	50
4.2.2. <u>Vergleich mit Literatur</u>	50
4.2.2.1. Mortalität	50
4.2.2.2. Effektivität und Nebenwirkungen	51
4.2.2.3. Häufigkeit von Komplikationen	51
4.2.3. <u>Abschließende Beurteilung</u>	51
4.3. <u>Extraamniale Applikation</u>	51
4.4. <u>Systemische Anwendung von Nativprostaglandinen</u>	52
5. <u>Versuch eines Vergleichs der Komplikationshäufigkeit</u> <u>bei konventionellen Abbruchmethoden und bei PG-Anwendung</u>	53
5.1. Im ersten Trimenon	53
5.2. Im zweiten Trimenon	53
6. <u>Überblick über sonstige Anwendungsmöglichkeiten der</u> <u>natürlichen Prostaglandine</u>	56
6.1. Lokal (intrazervikal oder intravaginal) zur Abort - einleitung	56
6.2. Geburtseinleitung	56
6.3. Behandlung atonischer Nachblutungen	56
V. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	57

I. E I N L E I T U N G

1. Zur Problematik von Schwangerschaftsabbrüchen im I. Trimenon

- 1.1. Um eine Schwangerschaft im ersten Trimenon vorzeitig zu beenden, ist die heute allgemein übliche Vakuumaspiration mit anschließender stumpfer Nachtastung die Methode der Wahl (54) .
Die hierfür nötige mechanische Dilatation des Muttermundes beinhaltet jedoch, vor allem bei Nulliparae mit rigider Zervix, die bekannte Gefahr von Zervixverletzungen, die, je nach Autor, in einer Häufigkeit von 0,5 - 5 % angegeben werden (vgl.15, 25, 45) .
In einer späteren Schwangerschaft kann dadurch das Risiko eines durch Zervixinsuffizienz hervorgerufenen Spätaborts bzw. einer Frühgeburt bis auf das 3,5 fache ansteigen (vgl. 39, 46, 9, 34) .

Auch andere Früh- und Spätkomplikationen eines solchen Schwangerschaftsabbruchs sind nicht selten, so vor allem Perforation, starke Blutung und aufsteigende Infektion. Die in der Literatur hierfür angegebenen Zahlen schwanken zwischen 6,5 und 9,2 % (vgl.16, 71) .

- 1.2. Durch eine (lokale oder intramuskuläre) Vorbehandlung der Zervix mit Prostaglandinen können diese Risiken jedoch erheblich vermindert werden (vgl. 54, 60, 41, 99) .

- 1.2.1. Das von vielen Autoren beschriebene " Softening " oder " Priming " führt - unabhängig von Kontraktionen - zu einer Verminderung des zervikalen Widerstandes und zur Öffnung des Muttermundes, hervorgerufen durch biochemische Veränderungen im zervikalen Bindegewebe, vor allem durch Verminderung des Kollagengehalts und durch Vermehrung und Umverteilung der Grundsubstanzen (Glykosaminoglykane) und damit der Wassereinlagerung (47, 30, 82, 106, 107) .
Diese Vorgänge sind den physiologischen Veränderungen am Muttermund bei fortgeschrittener Schwangerschaft kurz vor dem Geburtstermin sehr ähnlich (vgl. 75) .

So ist eine weitere Dilatation der Zervix - falls überhaupt noch nötig - ohne Mühe und stärkere Traumatisierung möglich. In unterschiedlichem Prozentsatz bewirken die verwendeten Prostaglandine sogar einen - nicht unbedingt erwünschten - Abort, da dieser meist mit Kontraktionen und dadurch bedingten Schmerzen verbunden ist (vgl. 83) , eine Nachcuretage erübrigt sich dadurch in keinem Fall.

- 1.2.2. So kommt es mit Hilfe dieses PG - Primings in späteren Schwangerschaften signifikant seltener zu einer Zervixinsuffizienz und den damit verbundenen Komplikationen (47) . Durch eine bessere Tonisierung des Uterus (eine andere Prostaglandinwirkung) können zudem Perforationen und Blutungen deutlich reduziert werden, ebenso nimmt die Häufigkeit von nachfolgenden Infektionen ab (47, 95) .

2. Problematik von Abbrüchen im II. Trimenon

- 2.1. Noch entscheidender wurde die Situation für einen Abbruch jenseits des ersten Trimenons verändert, da es bis zur Einführung der Prostaglandine keine gleichermaßen wirksame und für die Patientin ungefährliche Methode gab.



- 2.1.1. Die " großen " chirurgischen Methoden (Sectio bzw. Hysterektomie) gelten als überholt, da mit der Sectio die Risiken einer Laparotomie und späteren Narbeninsuffizienz verbunden sind und die Hysterektomie nur noch ausnahmsweise zur gleichzeitigen Korrektur etwaiger gynäkologischer Anomalien angewandt wird (vgl. 54, 80).
Außerdem sind beide Eingriffe mit der höchsten Morbidität und Mortalität aller Methoden zum Abbruch einer fortgeschrittenen Schwangerschaft belastet (vgl. 56, nach CATES u. Mitarb., USA 1972 - 76).

Der vergleichsweise " kleine " Eingriff einer vaginalen Entleerung ist nur ganz am Anfang des II. Trimenons möglich, da mit zunehmender Schwangerschaft das blutungsbedingte Risiko nicht mehr vertretbar ist (vgl. 54, 80, 3, 4) .

- 2.1.2. Früher ebenfalls üblich war der Gebrauch von Lösungen, die intra - (seltener extra-) amnial instilliert wurden und ihre Wirkung ebenfalls hauptsächlich über endogene Prostaglandinfreisetzung entfalten (vgl. 95, 80) .

- 2.1.2.1. Die häufig verwendete hypertone Kochsalzlösung war zwar eine recht effektive Methode, aber neben den üblichen Komplikationen eines Schwangerschaftsabbruchs (v. a. Blutungen und Infektionen, seltener Uterusverletzungen) zusätzlich belastet mit lebensbedrohlichen Risiken wie Nekrosen der Uteruswand, schweren Verbrauchskoagulopathien und (durch versehentliche Resorption ins Gefäßsystem hervorgerufenen) Hyponatriämie, deren Symptome von Kopfschmerzen, starkem Durst bis hin zu schweren cardiorespiratorischen und zentralnervösen Störungen reichen können (vgl. 3, 4, 54, 80) .

- 2.1.2.2. Die früher ebenfalls übliche Instillation einer Harnstoff- oder Rivanollösung war zwar frei von solch schwerwiegenden Komplikationen (vgl. 36) , aber ihrerseits belastet mit zum Teil unzumutbar langen Abortinduktionsintervallen (54, 80) .

- 2.1.3. Versuche mit Oxytocin können erst in der Spätschwangerschaft eine Ausstoßung bewirken, da hierfür eine bereits vorhandene Wehenbereitschaft des Uterus Voraussetzung ist (57) .

- 2.2. Diese unerfreuliche Situation konnte erst durch die Einführung der Prostaglandine entscheidend verbessert werden.
Hierdurch gelang es, bei gesteigerter Effektivität die Komplikationsrate eines Schwangerschaftsabbruchs jenseits des ersten Trimenons erheblich zu vermindern (vgl. 42, 47, 54, 61, 80, 90, 95) .
Risiko beladene operative Eingriffe werden so in den meisten Fällen überflüssig, und offenbar ist die Mortalität bei Verwendung von Prostaglandinen am geringsten (56, 80).

II. MATERIAL UND METHODIK

1. Methoden der Erfassung und Patientinnengut

Wir berichten in der vorliegenden Arbeit über 676 Patientinnen, die während der Jahre 1973 - 1984 in der Gynäkologisch-Geburtshilflichen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Harlaching/München unter der Leitung von Herrn Prof.Dr.med. Gerhard Döring mit Prostaglandinen behandelt wurden. Einen ersten Überblick gibt Tabelle 1:

Tabelle 1:

Verteilung der P G - Anwendung über die Jahre 1973 - 1984:

Jahr	Fallzahl	verwendete Methode
1973	6	PGF ₂ alpha (i.v. und extraamnial)
1974	15	} PGF ₂ alpha (auch intraamnial) und
1975	26	
		} PGE ₂ (intraamnial)
1976	34	} nur PGF ₂ alpha (i.v., intraamnial und
1977	21	
		} ab 1977 auch intrazervikal als Gel)
1978 *	80	} PGF ₂ alpha und Sulproston (i.v., i.m.)
1979 *	88	
1980 *	103	} nur noch Sulproston (i.v., i.m.
1981	46	
1982	47	
1983	70	
1984	140	
		} und ab 1981 auch als intrazervikales Gel)

* Klinische Testung des Sulproston, zur Verfügung gestellt von der Fa. Schering, Berlin

- 1.1. Die Erfassung der Daten erfolgte aus den entsprechenden Krankenakten und Operationsberichten, die während dieser Zeit geführt worden waren, und aus den Unterlagen zur klinischen Prüfung des Sulproston, die während der Jahre 1978 bis Anfang 1981 an unserer Klinik stattfand.

Der Erfolg des Primings wurde den Aufzeichnungen des jeweiligen Operateurs zum präoperativen zervikalen Status entnommen,

derjenige der Abortinduktion aus den Vermerken über Beginn der PG - Anwendung und Zeitpunkt des Aborts. Bezüglich der Abortvollständigkeit wurden zusätzlich die Operationsunterlagen der Nachcürettage herangezogen.

Als Temperaturerhöhung wurde nur ein Anstieg über 37,5° gewertet, eine Steigerung der Pulsfrequenz erst ab 100 Schlägen/Min. und ein Blutdruckabfall nur unter 100/60 mm Hg bzw. bei klinischen Auswirkungen.

Die Häufigkeit sonstiger Nebenwirkungen ergab sich aus entsprechenden Vermerken in den Unterlagen bzw. aus Hinweisen auf Analgetika- oder Antiemetikagabe.

- 1.2. Der Großteil der Patientinnen kam mit einer Indikation zum legalen Schwangerschaftsabbruch (in 594 Fällen), weitere 34 Patientinnen wegen einer Missed Abortion, 31 Frauen mit intrauterinem Fruchttod, in 2 Fällen handelte es sich um eine Blasenmole und bei 15 Frauen mußte ein bereits zögernd in Gang gekommenes Abortgeschehen mit Prostaglandinen unterstützt werden. Hinsichtlich dem jeweiligen Anteil der Patientinnen im I. Trimenon (Priming) bzw. II./III. Trimenon (Abortinduktion) vgl. Tabelle 2:

Tabelle 2:

PG - Anwendung, aufgeschlüsselt nach Indikationen

	Fallzahl insgesamt	I.Trimenon - Priming	II./III.Trimenon - Abortinduktion
Interruptio	594	446	148
Missed Abortion	34	20	14
IUF	31	0	31
Abortgeschehen	15	0	15
Blasenmole	2	2	0

2. Verwendete Präparate, Applikationsweisen und Verteilung der Patientinnen in den einzelnen Applikationsgruppen

- 2.1. Das Priming wurde einmal mittels intrazervikaler Gelapplikation durchgeführt,

- 2.1.1. in den ersten Jahren mit PGF₂alpha - Gel (Minprostin F₂alpha der Fa. Upjohn). Dieses wurde am Vorabend einer geplanten instrumentellen Entleerung des Uterus in einer Dosierung von 5 mg (gelöst in 3 ml Gel) nach Desinfektion der Scheide und des Muttermundes mit einer Knopfkanüle in den Zervikalkanal installiert. Die Verteilung der 72 so behandelten Patientinnen hinsichtlich Parität, Indikation zum Abbruch und Alter der Schwangerschaft ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3:

Zusammensetzung der Patientinnen in den einzelnen Applikationsgruppen hinsichtlich Parität, Indikation zum Schwangerschaftsabbruch und Alter der Schwangerschaft

Applikationsweise	Patientinnen insg.	Primi- gravidae	Multi- gravidae	Inter- ruptio	Missed Ab. - IUF	Abortge- schehen	Blasen- mole	Trimenon		III
								I	II	
a) Priming	468									
Sulproston-Gel	200	189	11	198	2			200		
PG-F ₂ alpha-Gel	72	71	1	68	2		2	72		
Sulproston i.m.	196	163	33	180	16			196*		
b) Abortinduktion	208									
Sulproston i.v.	73	34	39	43	19	11			66	7
Sulproston i.m.	29	10	19	8	19	2			18	11
PG F ₂ alpha i.amn.	67	25	42	64	3				67	
PG F ₂ alpha i.v.	16	6	10	10	4	2			15	1
PG E ₂ i.amnial	19	11	8	19					19	
PG F ₂ alpha e.amn.	4	3	1	4					4	

* davon 40 Patientinnen rechnerisch bereits am Anfang des II. Trimenons, ultraschallmäßig aber noch dem I. Trimenon zuzurechnen

- 2.1.2. Ab 1981 konnte auch das Sulproston-Gel (ein synthetisches PGE_2 -Derivat der Fa. Schering) verwendet werden, nach einer anfänglichen Dosierung von 0,05 mg bald mit 0,1 mg, gelöst in 5 ml Gel. Das weitere Vorgehen entspricht dem oben beschriebenen, manchmal kam es allerdings zum Zurücklaufen eines Teils des Gels. Hinsichtlich des Patientinnenkollektivs (200 Fälle) vgl.Tabelle 3.
- 2.1.3. In einer dritten Gruppe wurde Sulproston i.m. als Priming gegeben. Die einmalige Dosierung betrug 0,5 mg, gegeben am Vorabend gegen 24 Uhr vor der geplanten Gebärmutterausräumung. Bei fehlendem Erfolg konnte die Prostaglandingabe wiederholt werden (so geschehen in 8 Fällen).
Zur Zusammensetzung der 196 Patientinnen vgl. Tabelle 3.
- 2.2.1. Zur Abortinduktion im II. und III. Trimenon wurde anfangs vorwiegend $\text{PGF}_2\alpha$ intraamnial gegeben, in einer Dosierung von 40 mg (anfangs nur 25 mg), auf 10 ml 0,9 % Kochsalzlösung verdünnt. Zuerst mußte sich der Operateur dann mit Hilfe einer orientierenden Ultraschall- und vaginalen Untersuchung ein Bild von der Größe der Gebärmutter und der Lage der Plazenta verschaffen. Dann wurde in Lokalanästhesie mit einer 18-20er Lumbalpunktionsnadel im entsprechenden Bereich der Bauchdecke eingegangen und die Amnionhöhle punktiert. Nur wenn klares Fruchtwasser aspiriert werden konnte, wurde fraktioniert die PG - Lösung in die Fruchthöhle instilliert. Möglich ist diese Methode erst ab der 16. Schwangerschaftswoche, da vorher nicht ausreichend Fruchtwasser vorhanden ist. Schwierigkeiten konnten sich ergeben durch eine dicke Vorderwandplazenta, evtl. auch durch starke Adipositas, bei regressiv veränderter Fruchtblase oder wenn blutig tingiertes Fruchtwasser aspiriert wurde. In diesen Fällen mußte dann auf die intravenöse Anwendung ausgewichen werden. Selten wurde der Erfolg der Anwendung durch vorzeitiges Platzen der Fruchtblase gefährdet. Zur Verteilung der 67 so behandelten Patientinnen s. Tabelle 3, hinsichtlich weiterer Therapie zur Unterstützung des Abortvorganges (vorheriges Priming, Syntocinon oder manuelle Hilfe) vgl.Tabelle 4.

Tabelle 4:

Zusätzliche Therapie bei den Patientinnen zur Abortinduktion

	Patient. insg.	Priming [*]	Synto- cinon	manuelle ^{**} Hilfe	Wiederho- lung der PG-Gabe	Wechsel auf andere Appl. art
Sulpr. i.v.	73	36	35	10	5	5
Sulpr. i.m.	29		11			
PG $\text{F}_2\alpha$ i.amnial	67	7	28	1	7	4
PG $\text{F}_2\alpha$ i.v.	16	1	14	1		5
PG E_2 i.amn.	19		19	4	5	7
PG $\text{F}_2\alpha$ extraamn.	4		4	4	2	3

* Gel oder i.m.

** Dehnung des Muttermunds, Eröffnung der Fruchtblase, Laminaria oder Vakuumextraktion

- 2.2.2. In den Fällen, in denen das PGF₂alpha als Infusion gegeben wurde, ließ man einen Tropf mit 25 mg PGF₂alpha (verdünnt in 500 ml 5 % Laevulose oder ähnlichem) langsam von 10 (20) Tropfen/Min. auf 40-60 (bis maximal 80) Tropfen/Min. laufen, in Abhängigkeit von Wehentätigkeit und Nebenwirkungen. Bei Bedarf wurden 2-3 solcher Tropfe unmittelbar hintereinander gegeben, ein Tropf war in etwa 6 Stunden durchgelaufen.
Zusammensetzung des Patientinnenkollektivs (16 Fälle) und weitere Therapie s. Tabelle 3 und 4.
- 2.2.3. Ab 1980 etwa wurde dann vorwiegend Sulproston i.v. verwendet, in einer Dosierung von 1,5 mg, aufgelöst in 375 ml 0,9 % Kochsalz- oder 5 % Laevuloselösung, die mit einer Geschwindigkeit von etwa 20 Tropfen/Min. in ca. 6 Stunden durchliefen, entsprechend langsamer beim Auftreten von Nebenwirkungen.
Hinsichtlich Zusammensetzung der 73 Patientinnen und zusätzlicher Therapie vgl. Tabelle 3 und 4.
- 2.2.4. 29 Patientinnen (Einzelheiten vgl. Tabelle 3) erhielten Sulproston i.m. zur Abortinduktion, in einer Einzeldosis wie beim Priming, 4 Patientinnen wurde mehrmals Sulproston injiziert.
- 2.2.5. Weiteren 19 Patientinnen wurde PGE₂ (Minprostin E₂ der Fa. Upjohn) intraamnial gegeben, in einer Dosierung von 10 mg, das Vorgehen entspricht dem unter 2.2.1. beschriebenen.
Weitere Einzelheiten s. Tabelle 3 und 4.
- 2.2.6. Schließlich erhielten noch 4 Patientinnen PGF₂alpha extraamnial appliziert. Hierzu wurde nach vorheriger Desinfektion von Scheide und Muttermund ein feiner Blasenkatheter durch den Zervikalkanal in die Gebärmutter hochgeschoben. Über diesen wurde dann fraktioniert (z.B. alle 2 Stunden 2 ml) eine verdünnte Prostaglandinlösung installiert, hergestellt aus 5 mg PGF₂alpha in 20 ml NaCl.
Weitere Einzelheiten s. Tabelle 3 und 4.

3. Weiteres Vorgehen

- 3.1. Zur Vorbereitung des Eingriffs fand bei allen Patientinnen ein ausführliches Gespräch statt, in dem ihnen der Zweck der PG-Anwendung und das genaue Vorgehen erklärt wurden und sie auf Schmerzen und mögliche andere Nebenwirkungen hingewiesen wurden. Die Einwilligung der Patientinnen wurde schriftlich festgehalten.
Anschließend wurde in einer gründlichen Anamnese und Untersuchung eventuelle Kontraindikationen ausgeschlossen. Als absolute Kontraindikationen gelten eigentlich nur eine bekannte PG - Allergie und, für die lokale Anwendung, akute gynäkologische Infektionen. Vor einem erhöhten Risiko bei PG - Anwendung wird gewarnt bei Asthmanamnese, bestehendem Krampfleiden, schwerer Hypertonie und Gestosepatientinnen, schwerem Diabetes und dekompensierten Organleiden.
(s. 73,32)
Dennoch ließ sich bei insgesamt 18 Patientinnen trotz Vorliegen relativer Kontraindikationen eine Prostaglandinbehandlung nicht umgehen. Hierbei handelte es sich in 4 Fällen um ein Krampfleiden, 9 mal um Hypertonie oder Gestose, in 2 Fällen um schweren Diabetes mellitus, und bei 3 Patientinnen waren - entweder während der bestehenden Schwangerschaft oder in der früheren Anamnese - Gerinnungsstörungen aufgetreten (2 mal tiefe Phlebothrombose, 1 mal eine

Lungenembolie). Diese Patientinnen erhielten zum Großteil Prostaglandine zum Zweck der Aborteinleitung (Sulproston i.v. und i.m., Nativprostaglandine intra- oder extraamnial), in 3 Fällen ein Priming (Sulproston i.m. bzw. als Gel.)

- 3.2. Im weiteren Verlauf standen die Patientinnen unter dauernder Überwachung, regelmäßig wurden Blutdruck, Puls und Temperatur kontrolliert, bei den Patientinnen mit systemischer PG - Anwendung stündlich. Eventuelle Nebenwirkungen wurden schriftlich aufgezeichnet, auf Wunsch erhielten die Patientinnen Analgetika oder Antiemetika.

Unmittelbar präoperativ wurde durch eine gynäkologische Untersuchung nochmals der zervikale Status festgestellt. Dann wurde bei den Patientinnen mit Priming die spontane Eröffnung des Muttermundes mittels Hegarstiften ermittelt und der zervikale Widerstand bei der weiteren Dilatation (falls diese überhaupt noch nötig war) subjektiv bewertet und schriftlich festgehalten. Schließlich wurden die übliche Saugcurette und Nachtasten mit stumpfer Cürette durchgeführt. Bei den Patientinnen im II. oder III. Trimenon wurde nach gelungenem Abort ebenfalls der Uterus nachgetastet, ab der 30. Schwangerschaftswoche konnte bei vollständig erscheinender Plazenta darauf verzichtet werden.

Anschließend erhielten alle Patientinnen Methergin i.m. und drei VE Syntocinon i.v. als Atonieprophylaxe, weiter 3 x 1 Tablette Methergin über 1 Woche.

In der gynäkologischen Abschlußuntersuchung wurde die ordnungsgemäße Rückbildung des Uterus kontrolliert.

4. Bewertungskriterien

- 4.1. Dem Priming legten wir folgendes Bewertungsschema zugrunde: die Patientinnen wurden in 5 Gruppen eingeteilt, entsprechend dem Erfolg des PG - Primings an der Zervix. Der Gruppe 1 (= kein Erfolg) wurden diejenigen Patientinnen zugeteilt, bei denen der Muttermund nach wie vor geschlossen war oder sich die weitere Dilatation sehr mühsam gestaltete. In Gruppe 2 (= mäßiger Erfolg) kamen die Patientinnen, bei denen der Muttermund für < Hegar 5 durchgängig war. Als guter Erfolg (Gruppe 3) wurde ein für Hegar 6 und mehr durchgängiger Muttermund gewertet bzw. eine mühelose weitere Dilatation. Ein vollständig offener Muttermund, bei dem keine weitere Dilatation mehr nötig war, wurde als sehr guter Erfolg der Gruppe 4 zugeteilt. Gruppe 5 gibt die Zahl der Patientinnen wieder, bei denen das Schwangerschaftsprodukt bereits (mehr oder weniger vollständig) ausgestoßen worden war.

- 4.2. Um den Erfolg der Abortinduktion zu vergleichen, betrachteten wir zuerst die Anzahl von Patientinnen in den einzelnen Applikationsgruppen, bei denen die Schwangerschaft nach der ersten PG - Gabe beendet werden konnte. In manchen Fällen mußte nämlich die PG - Anwendung wiederholt werden, nach einer unterschiedlich langen Erholungspause für die Patientin, zum Teil erst nach mehreren Tagen (vgl. Tabelle 4) .
- Manchmal wurde auch stattdessen auf eine andere Applikationsart gewechselt, von der man sich mehr Erfolg versprach (s.Tabelle 4). Bei diesem erneuten Versuch kam es dann aber oft recht schnell, zum Teil schon nach wenigen Stunden, zum Abort.

Aus diesem Grund können diese Fälle in der weiteren statistischen Auswertung nicht berücksichtigt werden, da die Ausstoßungszeiten vom Zeitpunkt der ersten PG - Applikation an berechnet wurden und sonst die Therapiepausen in die Rechnung miteingingen. Auch bei der Auswertung der Nebenwirkungen wurden diese Fälle nicht berücksichtigt, da es in mehreren Anwendungsreihen auch zu mehr Nebenwirkungen kommt als während einer Serie, was die Frequenz von Nebenwirkungen bei diesen Patientinnen unverhältnismäßig erhöht hätte. Zudem wäre beim Wechsel der Applikationsart eine klare Zuordnung nicht mehr möglich gewesen.

Weiter verglichen wir den Erfolg nach der Anzahl von Patientinnen, die innerhalb von 24 (48) Stunden nach der ersten Prostaglandin-anwendung ausgestoßen hatten, den mittleren Abortinduktionsintervallen, der Häufigkeit von vollständigen Aborten und den Versagerquoten.

III. E R G E B N I S S E

1. Priming

1.1. Alle drei Primingmethoden, die intrazervikale Sulproston- und PGF₂alpha- Gelapplikation ebenso wie die intramuskuläre Injektion von Sulproston, zeigten einen deutlichen Effekt an der Zervix, vgl. Tabelle 5 und Abbildung 1.

Tabelle 5:

Erfolg des PG - Primings. Zur Erklärung der Gruppen 1-5: 1 = kein spürbarer Effekt, 2 = Muttermund offen < H 5, 3 = Muttermund offen > H 6 bzw. mühelose Dilatation, 4 = weitere Dilatation nicht nötig, 5 = Ausstoßung.

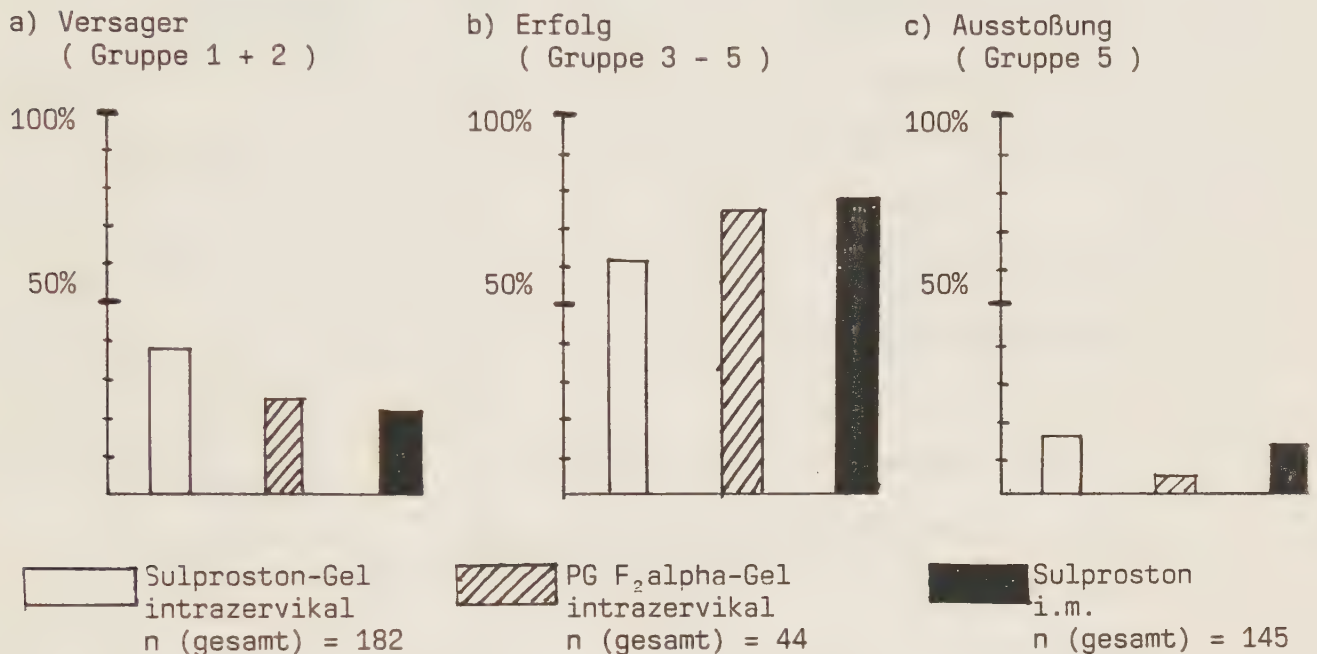
	verwertbare Fälle insg.		davon in Gruppe				
			1	2	3	4	5
Sulpr.-Gel intrazervikal	182	n=	55	14	82	2	29
		%	30,2	7,7	45,1	1,1	15,9
PG F ₂ alpha-Gel intrazervikal	44	n=	7	4	28	3	2
		%	15,9	9,1	63,6	6,8	4,6
Sulproston i.m.	145	n=	15	17	85	9	19
		%	10,3	11,7	58,6	6,2	13,1

- 1.1.1. Von 182 verwertbaren Fällen aus der Sulproston-Gel-Gruppe (der Rest konnte wegen unvollständiger Dokumentation nicht bei der Auswertung berücksichtigt werden), waren 37,9 % in den Gruppen 1 oder 2, was einer fehlenden oder nur mäßigen Primingwirkung entspricht. Bei den insgesamt 113 Patientinnen in den Gruppen 3 bis 5 zeigte die Prostaglandin-Vorbehandlung der Zervix einen guten bis sehr guten Erfolg (62,1 %) .
29 Patientinnen (15,9 %) hatten bereits ausgestoßen.
- 1.1.2. Bei der PGF₂alpha - Gel - Anwendung mit 44 verwertbaren Fällen(die anderen fielen wegen Unvollständigkeit der Aufzeichnungen ebenfalls aus der Statistik) zeigte sich nur bei 11 Patientinnen (entsprechend 25 %) eine mäßige oder fehlende Wirkung, die Erfolgsrate war entsprechend höher (75 % bzw. 33 Patientinnen in den Gruppen 3 - 5) . Ausgestoßen hatten nur 2 Patientinnen (entsprechend 4,6 %) .

- 1.1.3. Die i.m. Anwendung von Sulproston (mit 145 verwertbaren Fällen) hatte schließlich mit 22,1 % (32 Patientinnen in den Gruppen 1-2) die niedrigste Versagerquote und mit 77,9 % den besten Erfolg (insgesamt 113 Patientinnen in den Gruppen 3-5) . Der Anteil an Ausstoßungen war mit 13,1 % (19 Fällen) wieder vergleichsweise hoch.

Abbildung 1:

Effektivität des Primings



- 1.2. Hinsichtlich der Nebenwirkungen schnitt allerdings das Sulproston-Gel am besten ab, vgl. Tabelle 6 und Abbildung 2 a) . Nebenwirkungen waren insgesamt nicht häufig und nie schwerwiegend; falls nötig, waren sie durch Analgetika oder Antiemetika stets gut in den Griff zu bekommen.
- 1.2.1. Die häufigste Klage galt Unterbauchschmerzen, die nur 21 von 200 Patientinnen nach Sulproston - Gel - Anwendung äußerten (10,5 %), vor 13,9 % (10 von 72) Patientinnen nach PGF₂alpha - Gel und 18,4 % (36 von 196) nach Sulproston i.m (vgl. Abbildung 2 b) .
- 1.2.2. An zweiter Stelle stehen Übelkeit und/oder Erbrechen (weniger Durchfall), am häufigsten in der PGF₂alpha - Gel - Gruppe (bei 5 Patientinnen entsprechend 7 %), gefolgt vom Sulproston i.m. (mit 5,6 % bzw. 11 Fällen), wiederum am seltensten nach Sulproston - Gel - Priming (3 % bzw. 6 Patientinnen), vgl. Abbildung 2 c) .
- 1.2.3. Sonstige Nebenwirkungen traten kaum auf: in Einzelfällen kam es zu geringem Temperaturanstieg (jeweils bei gut 5 % der Patientinnen nach PGF₂alpha-Gel und Sulproston i.m.) oder zur Beschleunigung der Pulsfrequenz, nach Gabe von Sulproston i.m. in einigen wenigen Fällen (bei 4 Patientinnen) auch zu leichtem Blutdruckabfall. Therapiebedürftig waren diese Kreislaufreaktionen allerdings nie.

Tabelle 6:

Nebenwirkungen des Prostaglandin-Primings (Mehrfachnennungen sind erlaubt)

	Sulproston-Gel		PG F ₂ alpha-Gel		Sulproston i.m.	
Fälle insgesamt	200		72		196	
	n=	%	n=	%	n=	%
Nebenwirkungen, insg.	32	16,0	20	27,8	66	33,7
Schmerzen	21	10,5	10	13,9	36	18,4
gastrointest. Störung.	6	3,0	5	6,9	11	5,6
davon - Übelkeit	5	2,5	2	2,8	3	1,5
- Erbrechen	0	0	3	4,2	6	3,1
- Diarrhoe	1	0,5	0	0	2	1,0
Temperaturanstieg	5	2,5	4	5,6	10	5,1
Kreislaufreaktionen	0	0	1	1,4	9	4,6
davon - Pulsanstieg	0	0	1	1,4	5	2,6
- RR-Abfall	0	0	0	0	4	2,0
- therapiebedürft.	0	0	0	0	0	0
Schüttelfrost	0	0	0	0	0	0
Schwindel	0	0	0	0	0	0
Flush	0	0	0	0	0	0

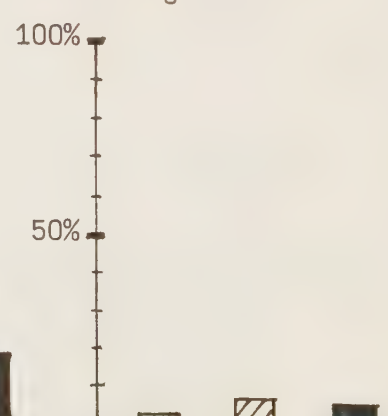
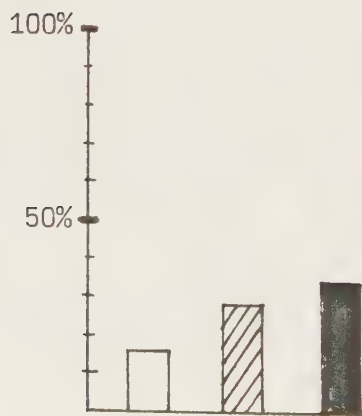
Abbildung 2:

Die häufigsten Nebenwirkungen beim Prostaglandin-Priming

a) insgesamt

b) Schmerzen

c) gastrointestinale Störungen



Sulproston-Gel
n = 200

PG F₂alpha-Gel
n = 72

Sulproston i.m.
n = 196

- 1.3. Hinsichtlich der Frühkomplikationen, die sich bei diesen Schwangerschaftsabbrüchen nach PG - Priming ergaben, siehe Tabelle 7.

Tabelle 7:

Häufigkeit von Frühkomplikationen bei Schwangerschaftsabbrüchen im I. Trimenon nach PG - Priming

	Sulproston-Gel		PG F ₂ alpha-Gel		Sulproston i.m.	
Fälle insgesamt	200		72		196	
	n=	%	n=	%	n=	%
Zervixrisse *	1	0,5	0	0	0	0
vermehrte Blutung**	14	7,0	3	4,2	10	5,1
Aszension	5	2,5	4	5,6	5	2,6
Kreislaufkollaps	1	0,5	0	0	1	0,5
verzögerte Rückbildung	6	3,0	0	0	6	3,1

* weniger als 1 cm lang, nicht blutend

** vom Operateur als "vermehrt" bezeichnet bzw. auf mehr als 250 ml geschätzt, in keinem Fall aber transfusionsbedürftig

- 1.3.1. Es kam nur bei einer Patientin aus der Sulproston-Gel-Gruppe während der mechanischen Dilatation zu einem kleinen Einriß der Zervix, der nicht genäht werden mußte; sonstige Verletzungen oder gar Uterusperforationen traten in keinem Fall auf.
- 1.3.2. Der perioperative Blutverlust wurde beim Sulproston - Gel in 14 Fällen (7,0 %) vom Operateur als "vermehrt" bezeichnet bzw. auf mehr als 250 ml geschätzt, beim Sulproston i.m. in 10 Fällen (5,1 %) und beim PGF₂alpha in 3 Fällen (4,2 %). Die Notwendigkeit zu einer Bluttransfusion ergab sich allerdings nie.
- 1.3.3. Hinsichtlich der Häufigkeit von Aszensionen schnitten die intrazervikale Sulproston-Gel-Gabe und die intramuskuläre Sulproston-anwendung gleich gut ab (2,5 bzw. 2,6 %) ; die intrazervikale PGF₂alpha - Gel - Anwendung hatte hingegen eine höhere Rate an aufsteigenden Infektionen zur Folge (5,6 %).
- 1.3.4. Je eine Patientin aus der Sulproston-Gel-Gruppe bzw. der Sulproston i.m.-Gruppe erlitt postoperativ einen kurzfristigen Kreislaufkollaps; beide erholten sich aber nach entsprechender Therapie (Infusionshandlung und Dihydergot) rasch, Bluttransfusionen wurden nicht nötig. In 6 Fällen nach Sulproston-Gel-Anwendung und in weiteren 6 Fällen nach Sulproston i.m. verlief die Rückbildung des Uterus etwas verzögert, dagegen in keinem Fall aus der PGF₂alpha - Gel - Gruppe. Bei 3 Patientinnen mußte wegen inkompletter Ausräumung eine Reabrasio durchgeführt werden.

- 1.4. Ein Vergleich des Therapieerfolgs zwischen den Primigravidae und den Multigravidae ist nur beim Sulproston i.m. möglich, da sich in den anderen Gruppen zu wenig Multigravidae befanden.
- Die Primingwirkung scheint bei den Multigravidae etwas besser zu sein. Hier war in 22 von 25 Fällen (entsprechend 88 %) ein guter bis sehr guter Therapieerfolg zu verzeichnen, bei den Primigravidae dagegen nur in 75,8 % (91 von 120 Fällen).
- Zudem war die Ausstoßungsrate bei den Multigravidae höher (in 28 % der Fälle gegenüber 10 % bei den Primigravidae), vgl. Tabelle 8.

Tabelle 8:

Vergleich des Therapieerfolgs eines Sulproston - i.m. - Primings bei Primigravidae und Multigravidae
(Zur Erklärung der Gruppen 1-5 vgl. Tabelle 5)

	Primigravidae (n=120)					Multigravidae (n=25)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
n=	12	17	74	5	12	3	0	11	4	7
%	10	14,2	61,7	4,2	10	12	0	44	16	28

- 1.5. Ebenso ist eine Gegenüberstellung von Interruptio und Missed Abortion nur beim Sulproston i.m. möglich, da es sich in den Gel-Gruppen fast ausschließlich um Interruptiones handelte. Auch beim Sulproston - i.m. erhielten nur 15 Patientinnen wegen einer Missed ein Priming, der Rest (130 verwertbare Fälle) kam mit einer Indikation zum Schwangerschaftsabbruch.
- Trotzdem fällt auf, daß bei 14 dieser 15 Patientinnen das Priming einen guten bis sehr guten Erfolg gebracht hatte, bei 8 von ihnen kam es sogar zur Ausstoßung.
- Von den Patientinnen mit Interruptio hatten dagegen nur knapp 10 % ausgestoßen (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9:

Gegenüberstellung des Therapieerfolgs eines Sulproston - i.m.- Primings bei Interruptio und Missed Abortion

	Interruptio (n=130)					Missed Abortion (n=15)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
n=	14	17	80	8	11	1	0	5	1	8
%	10,8	13,1	61,6	6,2	8,5	6,7	0	33,3	6,7	53,3

2. Abortinduktion

2.1. Bei der Anwendung zur Abortinduktion konnte bei 197 von 208 Patientinnen nach ein- oder mehrmaliger Prostaglandingabe die Schwangerschaft auf medikamentösem Weg beendet werden; das entspricht einer Gesamterfolgsrate von 94,7 % .

2.1.1. Auf Sulproston i.v. kam es bei 63 von 73 Patientinnen bereits nach der ersten Prostaglandingabe zur Beendigung der Schwangerschaft (in 86,3 %) .

Nach der intramnialen Applikation von $\text{PGF}_2\alpha$ war dies in 83,6 % (56 von 67 Fällen) möglich und nach $\text{PGF}_2\alpha$ i.v. in 11 von 16 Fällen (das wären hochgerechnet 68,8 %, davon 3 mal aber nur durch operativen Eingriff).

Bei der intraamnialen Gabe von PGE_2 kam es bei nur 7 von 19 Patientinnen nach der ersten Anwendung zur Ausstoßung (hochgerechnet 36,8 %) und nach $\text{PGF}_2\alpha$ extraamnal nur in einem von 4 Fällen.

Nicht ganz vergleichbar ist hier allerdings das Sulproston i.m., bei dem in allen 29 Fällen im Rahmen des ersten Behandlungsversuchs die Schwangerschaft beendet werden konnte (davon 1 mal operativ) .

Erklärung hierzu siehe Diskussion/Punkt 4.1.1.1.

Einen zusammenfassenden Überblick geben Tabelle 10 und Abbildung 3:

Tabelle 10:

Abortinduktion mit Prostaglandinen - erfolgreich beendete Schwangerschaften nach der ersten PG - Applikation

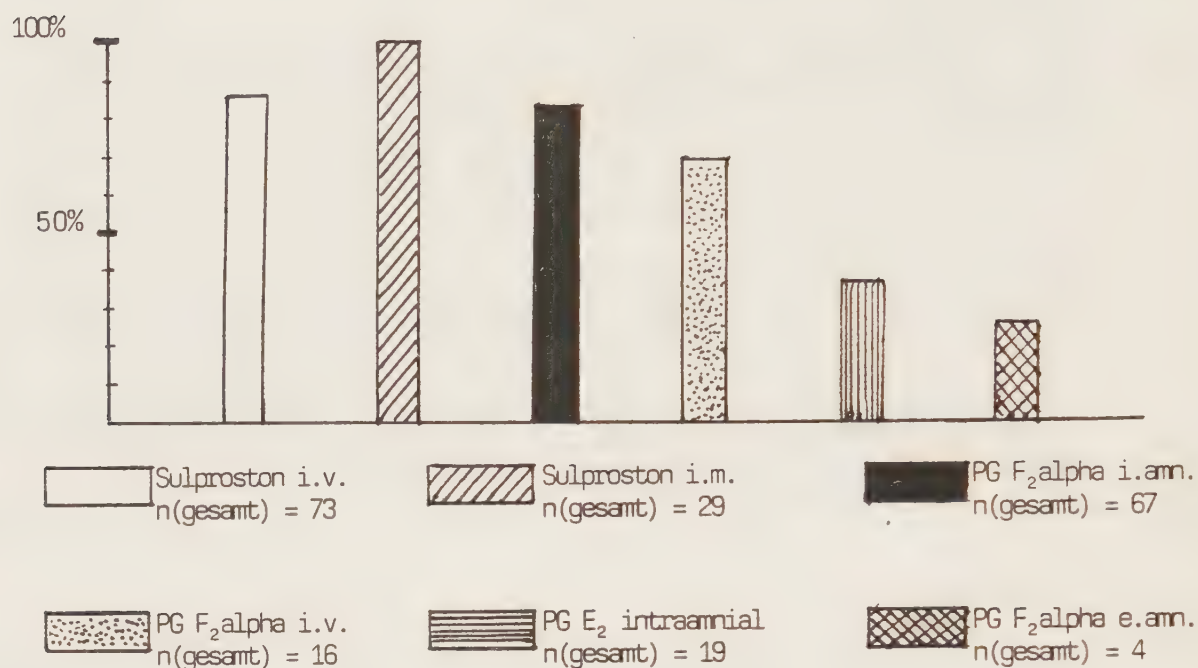
	Fall- zahl	Schwangerschaftsbeendigungen nach der ersten PG - Gabe	
		n=	%
Sulproston i.v.	73	63	86,3
Sulproston i.m.	29	29*	100
PG $\text{F}_2\alpha$ i.amn.	67	56	83,6
PG $\text{F}_2\alpha$ i.v.	16	11**	68,8
PG E_2 i.amn.	19	7	36,8
PG $\text{F}_2\alpha$ extraamn.	4	1	25

* davon in einem Fall operativ

** davon in drei Fällen operativ

Abbildung 3:

Erfolgreich beendete Schwangerschaften nach der ersten
PG - Applikation



- 2.1.2. Von den Patientinnen, die nach der ersten PG - Anwendung ausgestoßen hatten, taten dies 58,7 % (37 von 63) aus der Sulproston - i.v. - Gruppe innerhalb von 12 Stunden, gefolgt von 55,2 % (16 von 29 Patientinnen) nach Sulproston i.m. und 37,5 % (21 von 56 Patientinnen nach PGF₂alpha intraamniol. Vgl. hierzu Tabelle 11 und Abbildung 4 a. (Hinsichtlich der anderen Applikationsmodi mit ihren geringen Fallzahlen siehe ebenfalls Tabelle 11, diese werden in Zukunft nicht mehr gesondert erwähnt.)
- Erweitert man den Zeitraum auf 24 Stunden, führt wiederum das Sulproston i.v. mit 81 % erfolgreichen Aborten (in 51 Fällen) vor dem Sulproston i.m. mit 75,9 % (22 Patientinnen) und dem PGF₂alpha intraamniol (71,4 % bzw. 40 Patientinnen) . Vgl. auch Abbildung 4 b. Nach 48 Stunden haben auch die anderen Applikationsgruppen aufgeholt, die Gesamterfolgsraten liegen nun mit 96,8 % (Sulproston i.v.), 96,6 % (Sulproston i.m.) und 94,6 % (PGF₂alpha intraamniol) dicht beieinander, vgl. Abbildung 4 c.

Tabelle 11 :

Zeitlicher Verlauf der PG - induzierten Aborte (nach der ersten PG - Applikation)

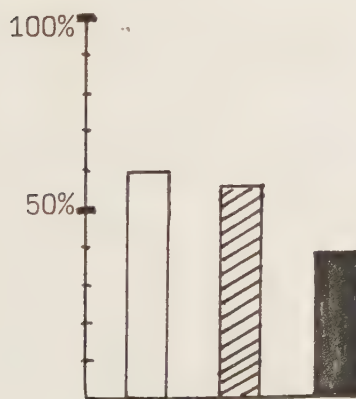
	Fall- zahl*		Ausstoßungen innerhalb				operative Beendigung
			12 h	24 h	48 h	>48 h	
Sulproston i.v.	63	n=	37	51	61	63	
		%	58,7	81	96,8	100	
Sulproston i.m.	29	n=	16	22	28		1
		%	55,2	75,9	96,6		3,5
PG F ₂ alpha intraamniot	56	n=	21	40	53	56	
		%	37,5	71,4	94,6	100	
PG F alpha i.v.	11	n=	3	6	8		3
PG E ₂ intra- amniot	7	n=	2	5	7		
PG F ₂ alpha extraamniot	1	n=		1			

* ≡ Schwangerschaftsbeendigungen nach der ersten Prostaglandin - Applikation

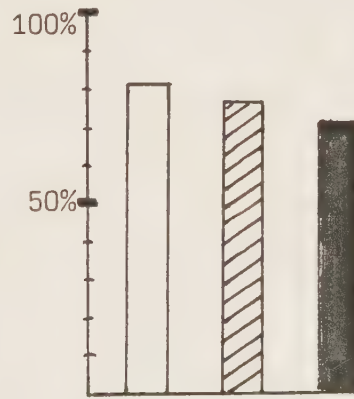
Abbildung 4 :

Erfolgreiche Ausstoßungen (nach der ersten PG - Applikation)
innerhalb von

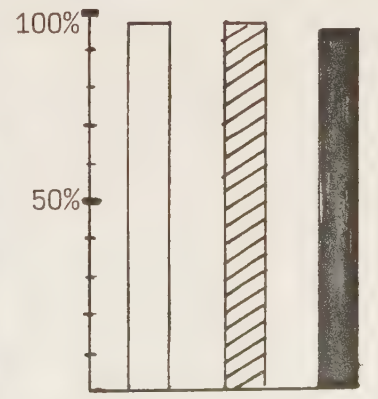
a) 12 Stunden



b) 24 Stunden



c) 48 Stunden



□ Sulpr.i.v.
n(gesamt)=63

▨ Sulpr.i.m.
n(gesamt)=29

■ PG F₂alpha i.amn.
n(gesamt)=56

- 2.1.3. Vergleicht man nun die Abortinduktionsintervalle aller Patientinnen, bei denen es nach der ersten PG - Anwendung zur Ausstoßung kam, ergeben sich für das Sulproston i.v. (mit 14 Stunden 40 Minuten) und das Sulproston i.m. (14 Stunden 30 Minuten) annähernd gleiche Mittelwerte; hierbei darf aber nicht vergessen werden, daß bei einer Patientin aus der Sulproston - i.m. - Gruppe die Gebärmutter nach über 24 Stunden instrumentell entleert wurde.
- Für die intraamniale PGF₂alpha - Applikation ergibt sich eine mittlere Zeit von 18 Stunden 45 Minuten, für das PGF₂alpha i.v. 21 Stunden 45 Minuten (in dieser Gruppe wurde aber bei 3 Patientinnen die Schwangerschaft operativ beendet) und für das PGF₂alpha intraamniol 22 Stunden 5 Minuten.
- Einen Überblick geben Tabelle 12 und Abbildung 5 .

Tabelle 12:

Aborteinleitung mit Prostaglandinen - Vergleich der Abortinduktionsintervalle

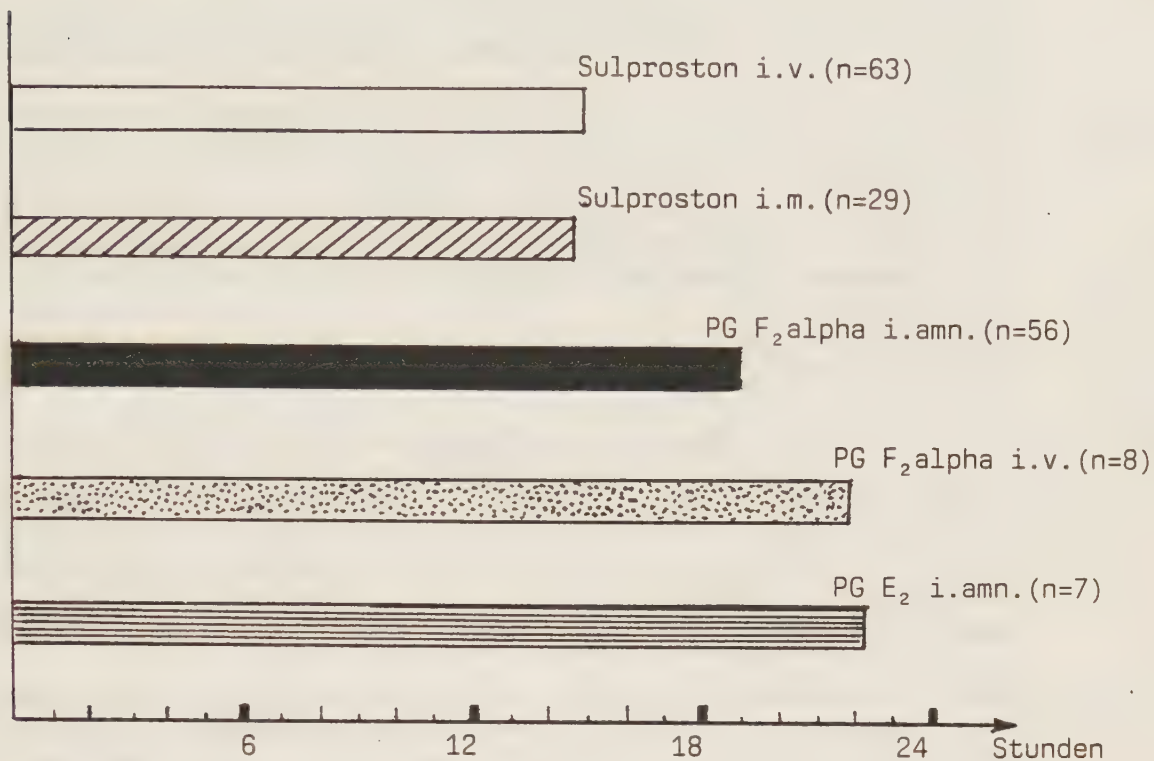
	Fall- zahl	Mittelwert	kürzestes Intervall	längstes Intervall
Sulproston i.v.	63	14 h 40 min	2 h	55 h 45 min
Sulproston i.m.	28*	14 h 30 min	1 h 30 min	41 h 35 min
PG F ₂ alpha i.amn.	56	18 h 45 min	3 h 30 min	64 h 15 min
PG F ₂ alpha i.v.	8**	21 h 45 min	6 h 40 min	43 h 15 min
PG E ₂ intraamn.	7	22 h 5 min	8 h 30 min	41 h

* einmal keine Ausstoßung

** dreimal keine Ausstoßung

Abbildung 5:

Vergleich der mittleren Abortinduktionsintervalle bei Aborteinleitung mit Prostaglandinen



2.1.4. Soweit ausreichende Angaben über die Abortvollständigkeit vorliegen, ergeben sich für die systemischen Prostaglandinanwendungen (Sulproston i.v. und i.m. , PGF₂alpha i.v.) überwiegend komplette Aborte, bei der intraamnialen Applikation (von PGF₂alpha und PGE₂) dagegen mehr inkomplette Aborte. Einzelheiten siehe Tabelle 13.

Tabelle 13 :

Vollständigkeit der PG - induzierten Aborte

	verwertbare Fälle*	komplett	inkomplett
Sulproston i.v.	60	31	29
Sulproston i.m.	27	19	8
PG F ₂ alpha i.amn.	53	17	36
PG F ₂ alpha i.v.	7	5	2
PG E ₂ intraamnial	7	2	5
PG F ₂ alpha extraamn.	1		1

* bezüglich Vollständigkeit der Angaben

- 2.1.5. Bei 11 aller 208 Patientinnen mit PG - Abortinduktion kam es nicht zur Ausstoßung, die Schwangerschaft mußte auf operativem Weg beendet werden. Bis auf eine Ausnahme hatte die Prostaglandingabe in diesen Fällen aber eine ausreichende Zervixerweichung und -öffnung bewirkt, so daß dies von vaginal her geschehen konnte. Zur Sectio parva kam es nur bei einer Patientin. Dies entspricht einer Prostaglandin - Versagerquote von insgesamt 5,29 % , die sich folgendermaßen verteilen (vgl. hierzu auch Tabelle 14) :
- 2.1.5.1. Bei einer Patientin (eine 19-jährige Primigravida in der 17. Schwangerschaftswoche mit Indikation zur Interruptio) ließ sich trotz mehrfach wiederholter i.v.- (und auch i.m. -) Gabe von Sulproston über 2 Wochen kein Abort induzieren; diese Patientin wollte ihr Kind schließlich doch noch austragen. Über den weiteren Verlauf ist uns leider nichts bekannt.
Mit diesem Fall ergibt sich für die Sulproston i.v. - Anwendung eine Versagerquote von 1,4 % .
- 2.1.5.2. Auch bei der i.m. Gabe von Sulproston ist ein Versager zu verzeichnen, bei dieser Patientin (einer 28-jährigen Zweitgravida mit IUF, rechnerisch in der 21. Woche, ultraschallmäßig wesentlich kleiner) wurde allerdings schon 24 Stunden nach der PG - Injektion ohne zwingenden Grund (bei fingerweisem Muttermund und leichter Blutung) die Gebärmutter instrumentell entleert; somit errechnet sich hier eine Versagerquote von 3,5 % .
- 2.1.5.3. Bei einer weiteren Patientin (Primigravida, Anfang II. Trimenon, Indikation zur Interruptio) mußte nach 2 erfolglosen Versuchen mit PGF₂alpha intraamnial (zusätzlich auch noch i.v.) nach über 5 Tagen die Gebärmutter ebenfalls operativ entleert werden; dies ergibt eine Versagerquote von 1,5 %.
- 2.1.5.4. Die i.v. Gabe von PGF₂alpha führte zu 3 Mißerfolgen; bei 2 Patientinnen (einer Primigravida mit Indikation zur Interruptio und einer Multigravida mit Missed Abortion, beide Anfang II. Trimenon) wurde nach 3 bzw. 4 Tagen die Gebärmutter instrumentell ausgeräumt; die intraamniale Prostaglandingabe war in beiden Fällen nicht möglich gewesen.
Bei einer dritten Patientin (einer 31-jährigen Zweitgravida mit infiziertem Blasensprung in der 16. Schwangerschaftswoche) wurde nach 45 Stunden wegen eines drohenden septischen Schocks (bei erhöhten Temperaturen und starker Blutung) ebenfalls ein operativer Eingriff nötig; postoperativ erholte sich die Patientin unter antibiotischer Therapie und Gabe von Heparin, mehreren Blutkonserven und und Frischplasma rasch.
Somit errechnet sich eine Versagerquote von 18,8 % für die intravenöse PGF₂alpha - Anwendung.
- 2.1.5.5. Nach PGF₂alpha extraamnial kam es in einem von vier Fällen nicht zum Erfolg (Zweitgravida, Anfang II. Trimenon mit Indikation zur Interruptio, instrumentelle Entleerung nach über 4 Tagen); hochgerechnet ergäbe das eine Versagerquote von 25 %.
- 2.1.5.6. Bei der PGE₂ - Gabe kam es zu 4 Versagern; bei allen 4 Patientinnen (3 Primigravidae, eine Viertgravida, alle Anfang II. Trimenon mit Indikation zur Interruptio) mußte trotz mehrfach wiederholter PGE₂ - Anwendung (intraamnial, in 3 Fällen zusätzlich i.v.) nach mehreren Tagen die Gebärmutter instrumentell ausgeräumt werden,

1 mal durch Sectio parva. Somit errechnet sich eine Versagerquote von 21,1 %.

Postoperativ entwickelte sich bei einer dieser 11 Patientinnen eine Ascension, alle anderen erholten sich rasch.

Tabelle 14:

Versager bei Abortinduktion mit Prostaglandinen

	Fallzahl	Versager	
		n =	%
insgesamt	208	11	5,29
Sulproston i.v.	73	1	1,4
Sulproston i.m.	29	1	3,5
PGF ₂ alpha intraamnial	67	1	1,5
PGF ₂ alpha i.v.	16	3	18,8
PGE ₂ intraamnial	19	4	21,1
PGF ₂ alpha extraamnial	4	1	25,0

- 2.2. Nebenwirkungen waren bei der Abortinduktion insgesamt wesentlich häufiger als beim Priming, vor allem nach der intravenösen Prostaglandinanwendung (vgl. Tabelle 15 und Abbildung 6).
- 2.2.1. Wiederum waren Schmerzen die häufigsten Beschwerden, so bei 79,4 % (50 von 63) der Patientinnen nach Sulproston i.v. und 60,7 % (34 von 56) der Patientinnen nach PGF₂alpha intraamnial. Dagegen klagten über die Hälfte der Patientinnen nach Sulproston i.m. (15 von 29) und PGF₂alpha i.v. (6 von 11) nicht über Schmerzen. (vgl. Abbildung 6 a).
- 2.2.2. Als zweithäufigste Nebenwirkung traten Übelkeit und Erbrechen (weniger Durchfall) auf, so vor allem nach PGF₂alpha i.v. (bei 5 von 11 Patientinnen) und Sulproston i.v. (bei 24 Patientinnen bzw. 38,1 %), aber auch nicht selten nach PGF₂alpha intraamnial (bei 19 Patientinnen bzw. 33,9 %) und Sulproston i.m. (7 Patientinnen bzw. 24,1 %), vgl. Abbildung 6 c .

2.2.3. Weiter kam es zu leichtem Temperaturanstieg (vgl. Abb.6a), vor allem nach Sulproston i.v. (bei 13 Patientinnen bzw. 20,6 %) und PGF₂alpha intraamnial (bei 8 Patientinnen bzw. 14,3 %) und leichten Kreislaufreaktionen (Zunahme der Pulsfrequenz bzw. geringer Blutdruckabfall), so am häufigsten nach Sulproston i.m. (bei 6 Patientinnen bzw. 20,7 %), Sulproston i.v. (11 Patientinnen bzw. 17,5 %) und PGF₂alpha i.a. (bei 8 Patientinnen bzw. 14,3 %); vgl. hierzu auch Abbildung 6e .

Ansonsten ist noch eine uterine Dauerkontraktion nach Sulproston i.v. zu erwähnen, die eine intermittierende Tokolysebehandlung erforderlich machte, auf die sie aber prompt ansprach.

Sonstige Nebenwirkungen (einschließlich der nach PGE₂ und PGF₂alpha extraamnial aufgetretenen Nebenwirkungen) sind Tabelle 15 zu entnehmen.

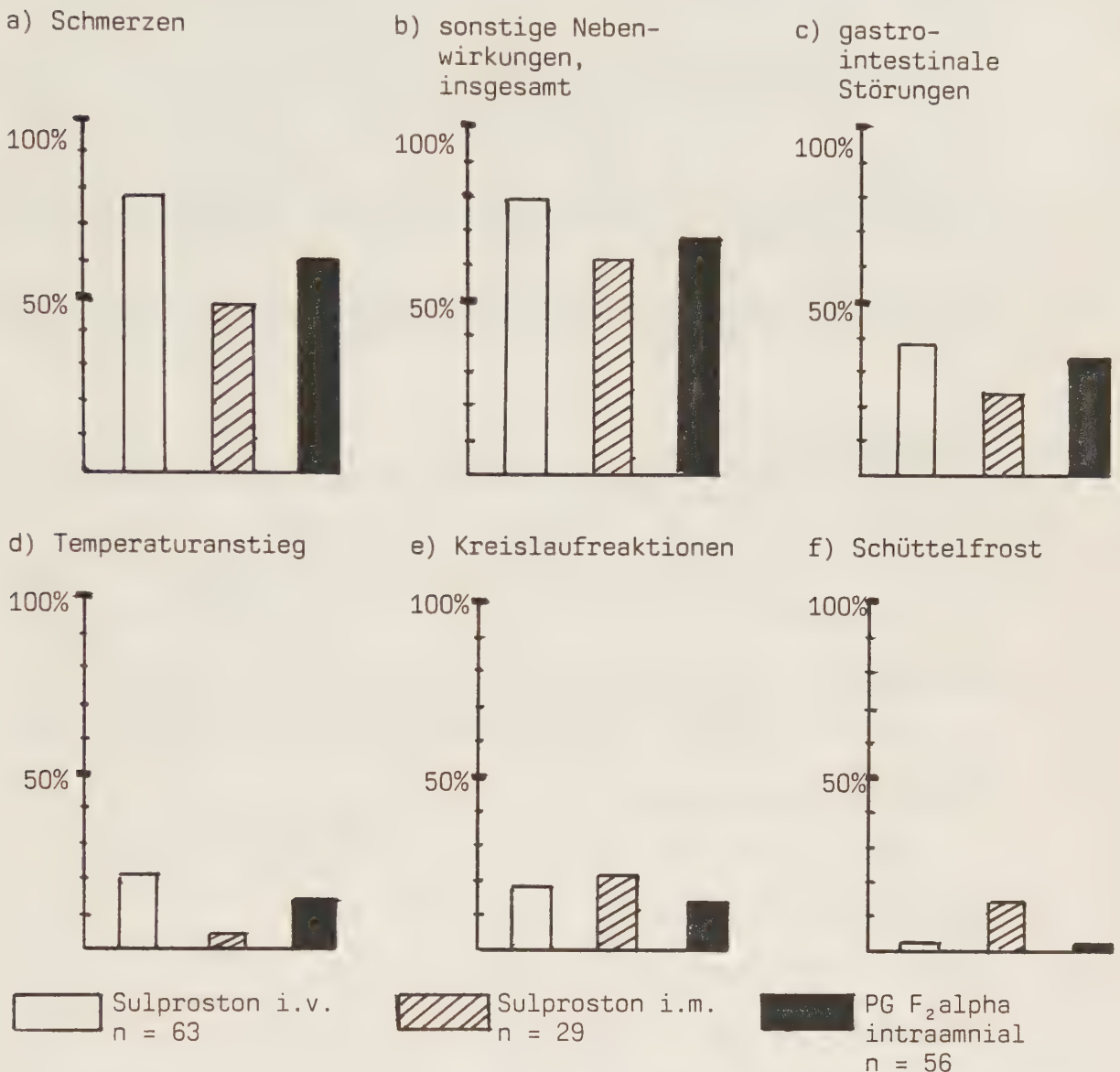
Tabelle 15:

Nebenwirkungen der Abortinduktion mit Prostaglandinen (Mehrfachnennungen sind möglich)

	Sulpr.i.v.		Sulpr.i.m.		PG F ₂ alpha i.amn.		PG E ₂ i.v.	PG E ₂ i.amn.
Fälle insgesamt	n=63		n=29		n=56		n=11	n=7
	n=	%	n=	%	n=	%	n=	n=
Schmerzen	50	79,4	14	48,3	34	60,7	5	6
sonstige Nebenwirkungen, insgesamt	50	79,4	18	62,1	38	67,9	8	3
gastrointestinale Störungen	24	38,1	7	24,1	19	33,9	5	2
davon- Übelkeit	13	20,6	5	17,2	2	3,6	2	1
- Erbrechen	10	15,9	2	6,9	14	25,0	3	1
- Diarrhoe	1	1,6	0	0	3	5,4	0	0
Temperaturanstieg	13	20,6	1	3,5	8	14,3	1	0
Kreislaufreaktionen	11	17,5	6	20,7	8	14,3	1	1
davon- Pulsanstieg	6	9,5	2	6,9	6	10,7	1	0
- RR-Abfall	5	7,9	4	13,8	2	3,6	0	1
- therapiebedürftig	0	0	0	0	0	0	0	0
Schüttelfrost	1	1,6	4	13,8	1	1,8	0	0
Schwindel	0	0	0	0	1	1,8	0	0
Flush	0	0	0	0	1	1,8	0	0
lokale Thrombophlebitis	0	0	0	0	0	0	1	0
Uterine Dauerkontraktion	1	1,6	0	0	0	0	0	0

Abbildung 6:

Häufigste Nebenwirkungen bei Abortinduktion mit
Sulproston i.v., Sulproston i.m. und PGF₂alpha intraamniotisch



2.2.4. Ernstere Nebenwirkungen oder lebensbedrohliche Komplikationen als unmittelbare Folge der Prostaglandinanwendung (wie Bronchospasmen, zerebrale Krampfanfälle oder Uterusrupturen) traten in keinem Fall auf.

Erwähnenswert ist hier allerdings der Fall einer Patientin (einer 33-jährigen Zweitgravida in der 17. Schwangerschaftswoche), bei der aufgrund einer Toxoplasmoseerkrankung eine Indikation zur Interruptio gestellt worden war und die zu diesem Zweck 40 mg PGF₂alpha intraamniotisch

erhielt. Nach der ohne besondere Zwischenfälle verlaufenen Instillation kam es plötzlich zu einer heftigen Reaktion mit flushartiger Gesichtsrötung, krampfartigen Bauchschmerzen, mehrmaligem Erbrechen, Durchfall und Schüttelfrost. Außer Analgetika und Antiemetika wurde jedoch keine besondere Therapie nötig, im weiteren Verlauf ging es der Patientin wieder etwas besser, und nach gut 7 Stunden kam es zum Abort.

Dagegen traten bei den insgesamt 18 Patientinnen, die trotz Vorliegen relativer Kontraindikationen mit Prostaglandinen behandelt worden waren (vgl. Punkt II/3.1.), in keinem Fall mehr als die üblichen Nebenwirkungen auf. Ebenso wenig kam es zu einer Verschlechterung des Grundleidens durch die Prostaglandinanwendung, auch nicht zu einer Krampfauslösung bei den Epilepsiepatientinnen (von denen 2 Prostaglandine intraamnial, die anderen beiden Sulproston i.m. erhalten hatten) .

2.3. Hinsichtlich der aufgetretenen Frühkomplikationen der Schwangerschaftsabbrüche im II. und III. Trimenon vergleiche Tabelle 16:

Tabelle 16:

Häufigkeit von Frühkomplikationen nach Aborteinleitung mit Prostaglandinen im II. und III. Trimenon.

	Fälle		Zervixrisse	stärkere Blutung	Aszension	Kollaps	verzögerte Rückbildung
insgesamt	208	n=	4 [*]	30 ^{**}	8	3 ^{***}	12
		%	1,9	14,4	3,8	1,4	5,8
Sulproston i.v.	73	n=	1	8 ^{****}	2	1	5
		%	1,4	11,0	2,7	1,4	6,8
Sulproston i.m.	29	n=	3	5 ^{****}	0	1	1
		%	10,3	17,2	0	3,4	3,4
PGF ₂ alpha i.amn.	67	n=	0	7	3	0	5
		%	0	10,4	4,5	0	7,5
PGF ₂ alpha i.v.	16	n=	0	4	1 ^{*****}	1 ^{*****}	0
PGE ₂ intraamnial	19	n=	0	6	2	0	1
PGF ₂ alpha extraa.	4	n=	0	0	0	0	0

* davon in drei Fällen tiefer als 1 cm eingerissen

** vom Untersucher als "stärker" eingestuft, davon in 8 Fällen transfusionsbedürftig

*** in den erwähnten 8 transfusionsbedürftigen Blutungen bereits enthalten

**** hatte in 2 Fällen beim Sulproston i.v. und in 1 Fall beim Sulproston i.m. schon bestanden

***** hatte schon vorher bestanden (infizierter Blasensprung)

***** im Rahmen eines septischen Schockgeschehens bei erwähntem infiziertem Blasensprung

- 2.3.1. Bei insgesamt 4 Patientinnen (3 mal nach Sulproston i.m. und einmal nach Sulproston i.v.) kam es zu Einrissen der Zervix während der Ausstoßung, drei dieser Zervixrisse waren tieferreichend und bedurften einer chirurgischen Versorgung. Somit liegt die Gesamthäufigkeit von Verletzungen durch den Abortvorgang bei 1,9 % .
- 2.3.2. Die durch Abortvorgang und Nachräumung bedingte Blutung wurde in insgesamt 30 Fällen (14,4 %) vom Operateur als "stärker" eingestuft. Die Notwendigkeit einer Blutübertragung ergab sich jedoch nur in 8 Fällen.
- 2.3.3. Zu einer Aszension kam es bei 8 von 208 Patientinnen, das entspricht einer Gesamtinfektionsrate von 3,8 %. Zwei dieser Fälle traten in der Sulproston-i.v.-Gruppe auf (2,7 %), drei nach PGF₂alpha intraamnial (4,5 %) und zwei weitere Fälle nach PGE₂ intraamnial. Ein infizierter Blasensprung hatte bereits bei Therapiebeginn (mit PG F₂alpha i.v.) bestanden. Nach Sulproston i.m. kam es (in 29 Fällen) zu keiner aszendierenden Infektion.
- 2.3.4. Drei Patientinnen erlitten während oder nach dem Abortvorgang einen Kreislaufkollaps, alle drei mußten eine Blutübertragung erhalten (und sind in den unter 2.3.2. genannten 8 Fällen bereits berücksichtigt), eine wurde auf die Intensivstation verlegt und bei einer dritten Patientin mußte die Gebärmutter wegen eines drohenden septischen Schocks (der sich auf dem Boden eines bereits vorher infizierten Blasensprungs entwickelt hatte) operativ ausgeräumt werden; siehe hierzu auch Punkt 2.1.5./ PG-Versager.
- Die Uterusrückbildung verlief in 12 Fällen verzögert, einmal wurde eine Reabrasio nötig (nach PGF₂alpha intraamnial). Weitere Einzelheiten sind Tabelle 16 zu entnehmen.
- 2.3.5. Komplikationen, die eine unvorhergesehene Laparotomie erforderlich machten, traten nicht auf.

2.4.1. Vergleicht man nun den Therapieerfolg der Abortinduktion zwischen den Primigravidae und den Multigravidae, so zeigt sich nach 12 und 24 Stunden eine deutlich bessere Prostaglandinwirkung bei den Multigravidae, und zwar in allen drei vergleichbaren Applikationsgruppen (vgl. Tabelle 17 und Abbildung 7, die anderen PG - Anwendungsweisen konnten aufgrund zu geringer Fallzahlen hier nicht berücksichtigt werden). Nach 48 Stunden haben die Primigravidae aufgeholt, der Gesamterfolg bezüglich der Ausstoßungsrate ist in beiden Gruppen annähernd gleich hoch.

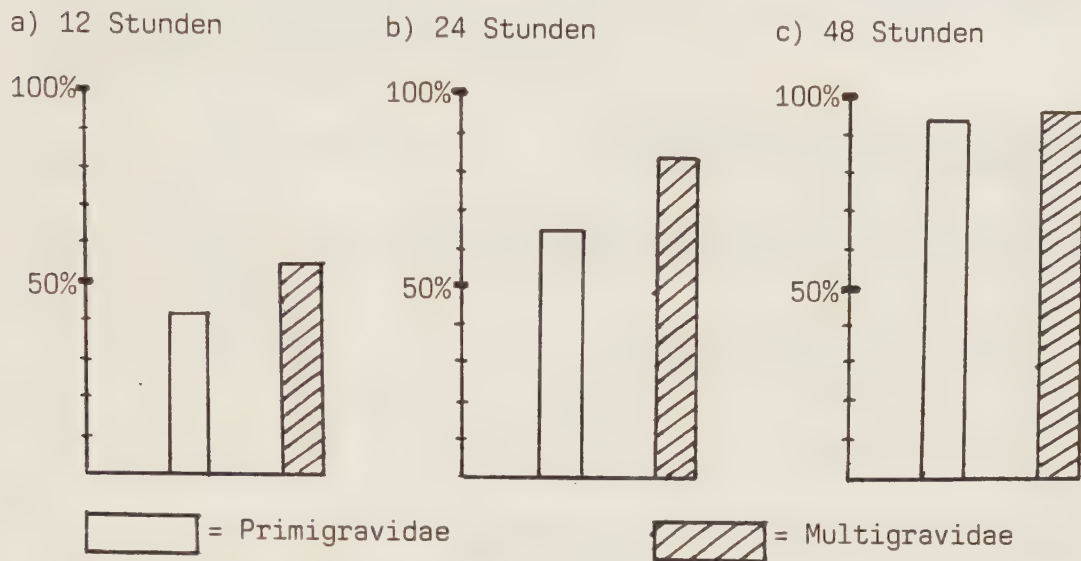
Tabelle 17 :

Vergleich des Therapieerfolgs der Abortinduktion (mit Sulproston i.v., Sulproston i.m. und PG F₂alpha intraamnia) zwischen Primi - und Multigravidae

		Ausstoßung innerhalb				operativ
		12 h	24 h	48 h	>48h	
insgesamt	Primigr.,n=57	n= 24	37	54	57	0
		% 42,1	64,9	94,7	100	0
	Multigr.,n=91	n= 50	76	88	90	1
		% 54,9	83,5	96,7	98,9	1,1
Sulproston i.v.	Primigr.,n=28	n= 15	21	27	28	0
		% 53,6	75,0	96,4	100	0
	Multigr.,n=35	n= 22	30	34	35	0
		% 62,9	85,7	97,1	100	0
Sulproston i.m.	Primigr.,n=10	n= 3	7	10		0
	Multigr.,n=19	n= 13	15	18		0
		% 68,4	79,0	94,7		5,3
PG F ₂ alpha i.amn.	Primigr.,n=19	n= 6	9	17	19	0
		% 31,6	47,4	89,5	100	0
	Multigr.,n=37	n= 15	31	36	37	0
		% 40,5	83,8	97,3	100	0

Abbildung 7 :

Vergleich der Abortinduktion (mit Sulproston i.v., Sulproston i.m. und PG F₂alpha intraamnia) zwischen Primi- und Multigravidae
- erfolgreiche Ausstoßungen innerhalb von



(hinsichtlich der Fallzahlen in den einzelnen Gruppen vgl. Tabelle 17)

Ähnliche Verhältnisse zeigt die Gegenüberstellung der mittleren Abort - induktionsintervalle, die bei den Multigravidae wesentlich kürzer sind (vgl. Tabelle 18 und Abbildung 8).

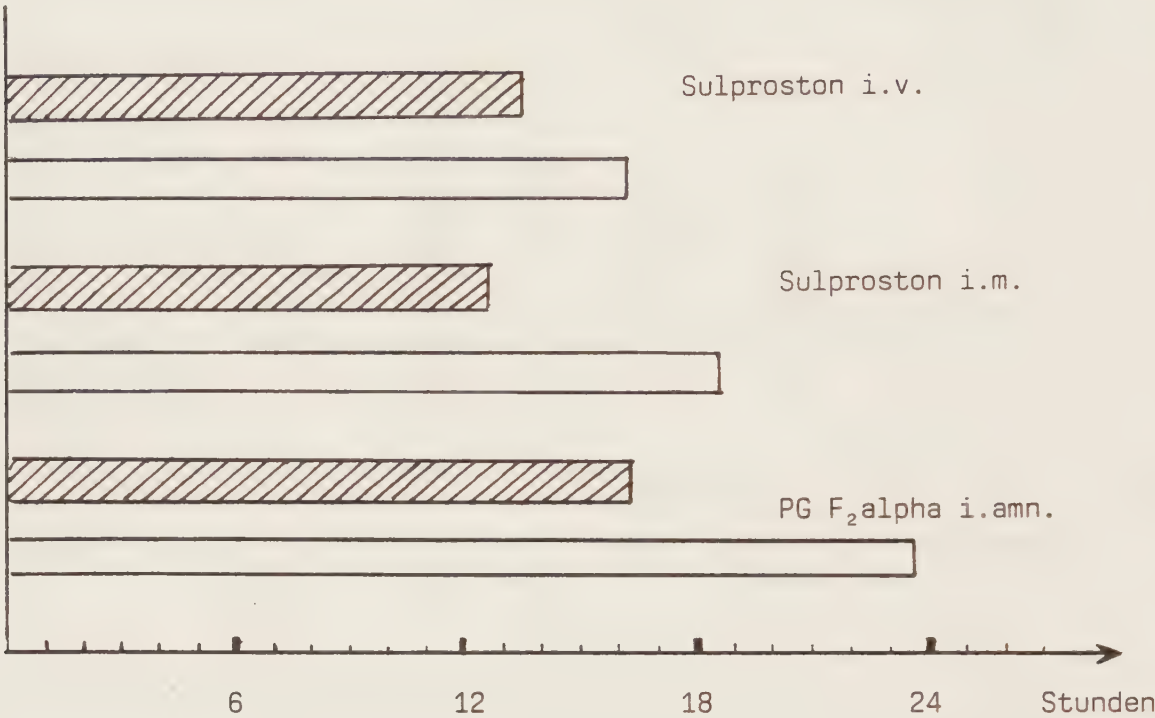
Tabelle 18 :

Vergleich der mittleren Abortinduktionsintervalle zwischen Primigravi - dae (P) und Multigravidae (M)

	Fallzahlen	Primigravidae	Multigravidae
Sulproston i.v.	P = 28 / M = 35	16 h 10 min	13 h 28 min
Sulproston i.m.	P = 10 / M = 19	18 h 24 min	12 h 25 min
PGF ₂ alpha i.amn.	P = 19 / M = 37	23 h 37 min	16 h 16 min

Abbildung 8 :

Vergleich der mittleren Abortinduktionsintervalle zwischen Primi -
gravidae und Multigravidae (Fallzahlen vgl.
Tabelle 18)



Betrachtet man nun die Vollständigkeit der Aborte, so ergibt sich
folgendes Bild (vgl. Tabelle 19) :

Tabelle 19 :

Vergleich der Abortvollständigkeit zwischen Primigravidae (P) und
Multigravidae (M)

		Primigravidae		Multigravidae	
	Fallzahlen	komplett	inkompl.	komplett	inkompl.
Sulproston i.v.	P = 27 / M = 33	12	15	21	12
Sulproston i.m.	P = 10 / M = 17	8	2	11	6
PGF ₂ alpha i.amn.	P = 18 / M = 35	9	9	8	27

2.4.2. Ein Vergleich der Nebenwirkungshäufigkeit zeigt sowohl eine höhere Schmerzfrequenz als auch mehr sonstige Nebenwirkungen, vor allem gastrointestinaler Art, bei den Primigravidae (75,4 % Schmerzen, 87,7%sonstige Nebenwirkungen, davon 45,6 % gastrointestinale Beschwerden), während bei den Multigravidae 60,4 % über Schmerzen klagten und 61,5 % sonstige Nebenwirkungen angegeben wurden, darunter 26,4 % gastrointestinale Störungen. Siehe hierzu Tabelle 20 und Abbildung 9.

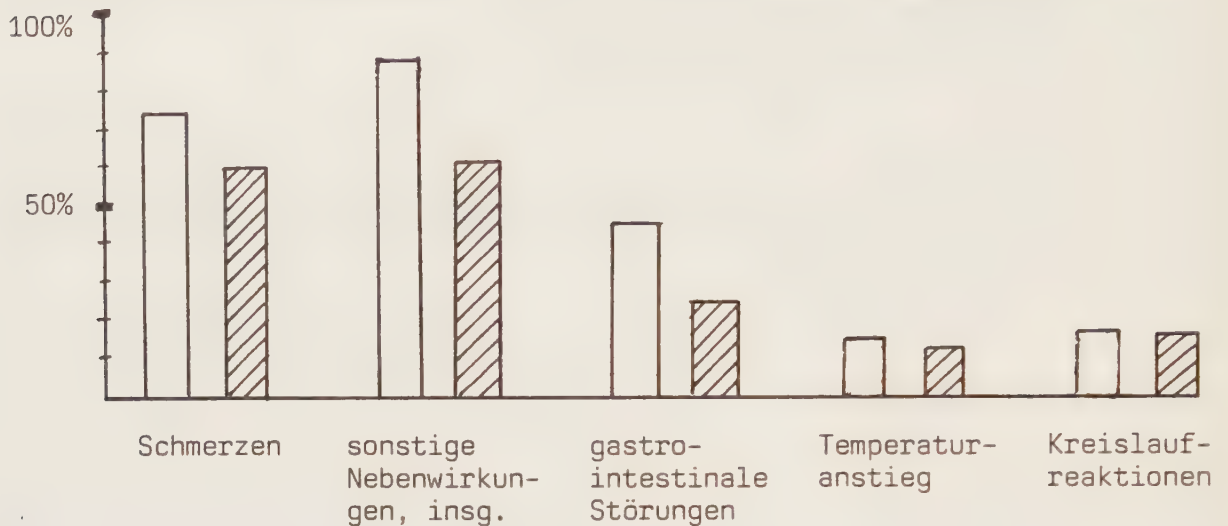
Tabelle 20:

Gegenüberstellung der häufigsten Nebenwirkungen der Abortinduktion (mit Sulproston i.v. und i.m., und PGF₂alpha intraamnial)bei Primi - und Multigravidae

	Primigravidae			Multigravidae		
a) insgesamt	n = 57			n = 91		
	n=	%		n=	%	
Schmerzen	43	75,4		55	60,4	
sonstige Nebenwirkungen, insgesamt	50	87,7		56	61,5	
gastrointestinale Störungen	26	45,6		24	26,4	
Temperaturanstieg	9	15,8		13	14.3	
Kreislaufreaktionen	10	17,5		15	16,5	
b) einzelne Applikationsgruppen	Sulpr. i.v. n=28	Sulpr. i.m. n=10	PG F ₂ i.amn. n=19	Sulpr. i.v. n=35	Sulpr. i.m. n=19	PG F ₂ i.amn. n=37
	n=	n=	n=	n=	n=	n=
Schmerzen	24	8	11	26	6	23
sonstige Nebenwirkungen, insgesamt	26	12	12	24	6	26
gastrointestinale Störungen	13	5	8	11	2	11
Temperaturanstieg	7	1	1	6	0	7
Kreislaufreaktionen	4	3	3	7	3	5

Abbildung 9:

Gegenüberstellung der häufigsten Nebenwirkungen der Abortinduktion
(mit Sulproston, i.v. und i.m., und PGF₂alpha intraamnial)
bei Primigravidae (n = 57) und Multigravidae (n = 91)



- 2.5.1. Ein Vergleich des Therapieerfolgs zwischen der Anwendung bei intakter und gestörter Schwangerschaft ist nur beim Sulproston (i.v. und i.m.) möglich, da es sich bei der intraamnialen PGF₂alpha-Gabe fast ausschließlich um Interruptiones handelte und bei den anderen Applikationsarten die Fallzahlen zu gering sind.
- Bei den insgesamt 13 Patientinnen mit Abortgeschehen konnte die Schwangerschaft in allen Fällen innerhalb von 12 Stunden beendet werden, bei Missed Abortion/IUF bei etwa $\frac{2}{3}$ der Patientinnen innerhalb von 12 Stunden und bei ca. 90 % innerhalb von 24 Stunden.
- Deutlich länger dauerte es dagegen bei intakter Schwangerschaft, bis es zu einer Ausstoßung kam. So hatte hier nur gut ein Drittel der Patientinnen innerhalb von 12 Stunden ausgestoßen, und etwas über 60 % nach 24 Stunden. Die Gesamterfolgsrate nach 48 Stunden ist aber wieder annähernd genauso hoch wie bei gestörter Schwangerschaft (vgl. Tabelle 21 und Abbildung 10)

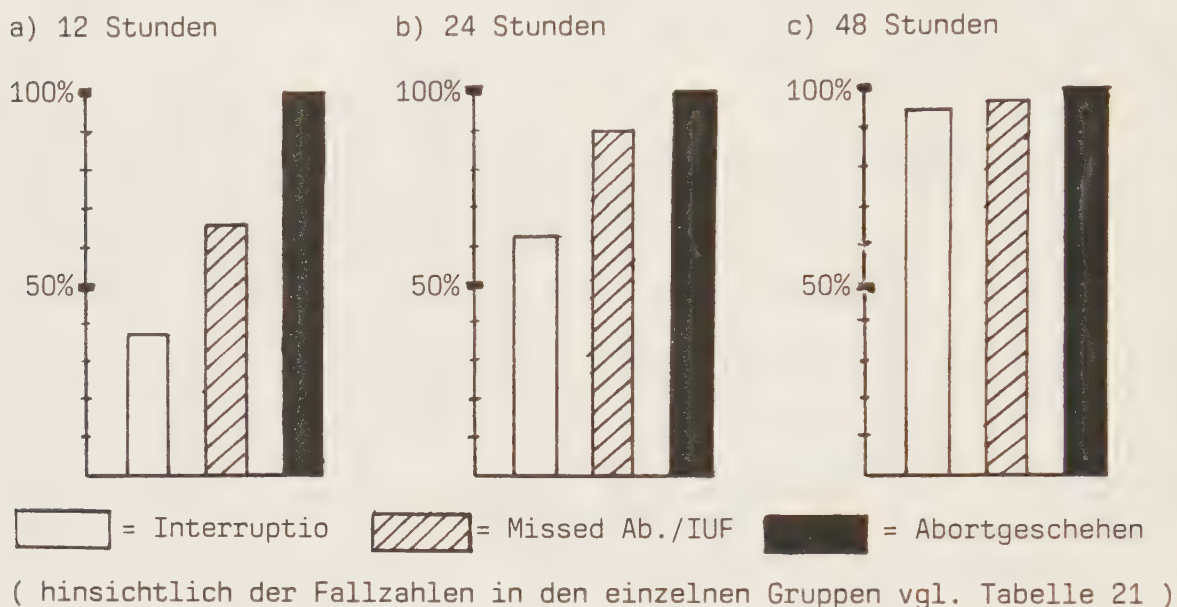
Tabelle 21 :

Vergleich des Therapieerfolgs der Abortinduktion (mit Sulproston i.v. und i.m.) zwischen Interruptio, Missed Abortion / IUF und Abortgeschehen

		Ausstoßung innerhalb				operativ
		12 h	24 h	48 h	>48 h	
insgesamt	Interruptio,n=41	n= 15	26	39	41	
		% 36,6	63,4	95,1	100	
	Missed Ab./IUF, n=38	n= 25	34	37		1
		% 65,8	89,5	97,4		2,6
	Abortgeschehen, n=13	n= 13				
		% 100				
Sulproston i.v.	Interruptio,n=33	n= 12	21	31	33	
		% 36,4	63,6	93,9	100	
	Missed Ab./IUF, n=19	n= 14	19			
		% 73,7	100			
	Abortgeschehen, n=11	n= 11				
		% 100				
Sulproston i.m.	Interruptio,n=8	n= 3	5	8		
	Missed Ab./IUF, n=19	n= 11	15	18		1
		% 57,9	78,9	94,7		5,3
	Abortgeschehen, n=2	n= 2				

Abbildung 10 :

Vergleich der Abortinduktion (mit Sulproston i.v. und i.m.) zwischen Interruptio, Missed Abortion / IUF und Abortgeschehen - erfolgreiche Ausstoßungen innerhalb von



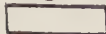
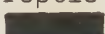
Das gleiche Bild zeigt ein Vergleich der mittleren Abortinduktionsintervalle, die bei Missed Abortion / IUF wesentlich kürzer sind als bei Interruptio, und beim Abortgeschehen erwartungsgemäß am kürzesten (vgl. Tabelle 22 und Abbildung 11)

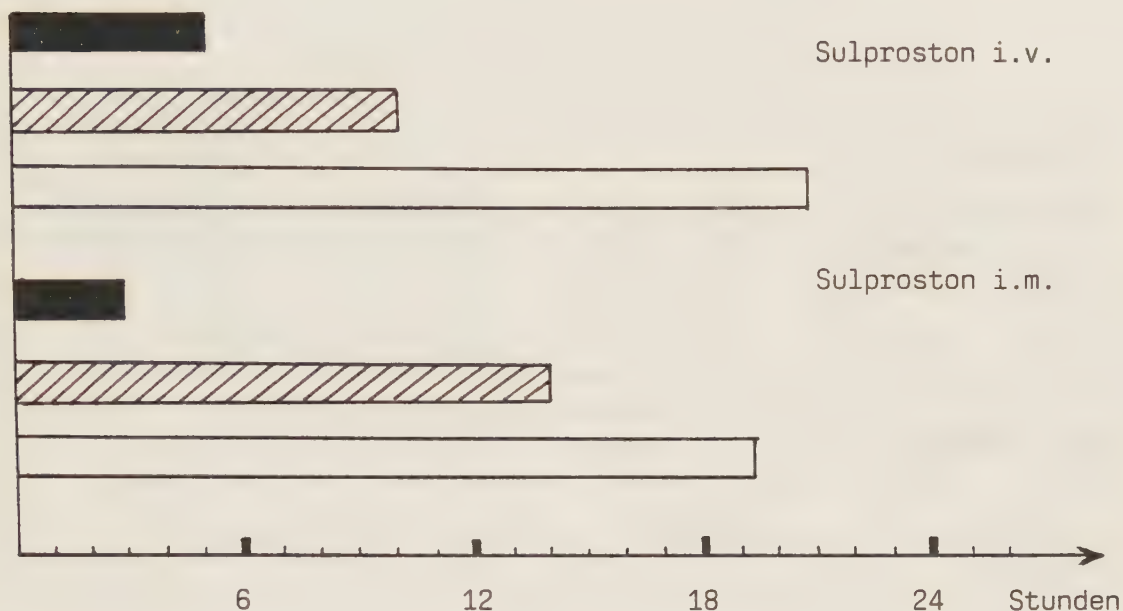
Tabelle 22 :

Vergleich der mittleren Abortinduktionsintervalle bei Interruptio (I), Missed Abortion / IUF (M) und Abortgeschehen (A)

	Fall - zahlen	Interruptio	Missed Ab./IUF	Abortgeschehen
Sulproston i.v.	I = 33 M = 19 A = 11	20 h 36 min	9 h 59 min	4 h 56 min
Sulproston i.m.	I = 8 M = 18 A = 2	19 h 11 min	13 h 49 min	2 h 45 min

Abbildung 11 :

Vergleich der mittleren Abortinduktionsintervalle bei Interruptio , Missed Abortion / IUF  und Abortgeschehen 
(Fallzahlen vgl. Tabelle 22)



Hinsichtlich der Vollständigkeit überwiegen beim Abortgeschehen die kompletten Aborte, ebenso bei Missed Abortion / IUF (wobei die in - kompletten Ausstoßungen fast alle zu Lasten der Missed Abortion gehen), während es bei der Interruptio etwas mehr inkomplette Aborte sind (vgl. Tabelle 23).

Tabelle 23 :

Vergleich der Abortvollständigkeit bei Interruptio (I), Missed Abortion / IUF (M) und Abortgeschehen (A)

	Fall- zahlen	Interruptio		Missed Ab./IUF		Abortgeschehen	
		kompl.	inkompl.	kompl.	inkompl.	kompl.	inkompl.
Sulproston i.v.	I = 32 M = 18 A = 10	14	18	11	7*	6	4
Sulproston i.m.	I = 8 M = 17 A = 2	4	4	13	4**	2	0

* davon 5 mal Missed Abortion

** davon 3 mal Missed Abortion

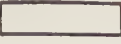
2.5.2. Aus der Gegenüberstellung der Nebenwirkungen ergab sich keine eindeutige Aussage zugunsten einer bestimmten Indikation. Schmerzen waren bei den Fällen mit gestörter Schwangerschaft vergleichsweise häufiger, andere Nebenwirkungen dagegen bei den Patientinnen mit Interruptio (vgl. Tabelle 24 und Abbildung 12).

Tabelle 24 :

Gegenüberstellung der häufigsten Nebenwirkungen der Abortinduktion (mit Sulproston i.v. und i.m.) bei intakter und gestörter Schwangerschaft

	intakte Gravidität		gestörte Gravidität	
a) insgesamt	n = 41		n = 51	
	n=	%	n=	%
Schmerzen	27	65,9	37	72,5
sonstige Nebenwirkungen, insgesamt	36	87,8	32	62,7
gastrointestinale Störungen	15	36,6	16	31,4
Temperaturanstieg	8	19,5	6	11,8
Kreilaufreaktionen	12	29,3	5	9,8
b) einzelne Applikationsgruppen	Sulpr. i.v. n=33	Sulpr. i.m. n= 8	Sulpr. i.v. n=30	Sulpr. i.m. n=21
	n=	n=	n=	n=
Schmerzen	26	1	24	13
sonstige Nebenwirkungen, insgesamt	34	2	16	16
gastrointestinale Störungen	15	0	9	7
Temperaturanstieg	8	0	5	1
Kreislaufreaktionen	10	2	1	4

Abbildung 12 :

Gegenüberstellung der häufigsten Nebenwirkungen der Abortinduktion (mit Sulproston i.v. und i.m.) bei intakter Gravidität  (n = 41) und gestörter Gravidität  (n = 51)



IV. DISKUSSION

1. Theoretische Grundlagen

1.1. Zentrale Bedeutung der Prostaglandine in Physiologie von Schwangerschaft und Geburt

1.1.1. Hier ist es nun an der Zeit, auf die Beteiligung der Prostaglandine in jeder Phase des Fortpflanzungsprozesses hinzuweisen und auf ihre zentrale Bedeutung bei der Auslösung des Geburtsvorgangs etwas näher einzugehen.

So gibt es zahlreiche Berichte über die Mitwirkung der Prostaglandine bei der Ovulation, Regulierung der Tubenmotilität, Spermiogenese, Zyklusregulierung und Menstruationsauslösung (z.B. 22, 67, 116, 62, 108, 10); umgekehrt wird Dysmenorrhoe als Ausdruck einer pathologisch gesteigerten $\text{PGF}_2\alpha$ - Synthese gesehen (22, 10, 117).

Weiter ist das Gleichgewicht in der Prostaglandin - Synthese Voraussetzung für Erhalt und normalen Verlauf einer Schwangerschaft, so für die Durchblutungsregulation von Nabelschnur, Plazenta und Fet (22, 67, 68, 73) und als Bedingung eines normalen Blutdrucks trotz der erforderlichen Blutvolumenvermehrung mit fortschreitender Schwangerschaft (68). Dies soll die in einer normalen Schwangerschaft gesteigerte Synthese v.a. der Prostaglandine E_2 und I_2 (Prostazyklin.) über eine Abschwächung der vasoconstrictorischen Reaktion auf Angiotensin ermöglichen. Umgekehrte Verhältnisse finden sich bei Gestosepatientinnen (68, 85), woraus sich Ansätze für eine rationale Gestosetherapie ergeben könnten (68).

1.1.2. Für praktische Anwendungsmöglichkeiten besonders wichtig ist die zentrale Stellung der Prostaglandine für den Geburtsvorgang (z.B. 22, 67, 47, 26, 48).

Während einer spontanen Geburt, v.a. gegen Ende der Eröffnungsperiode (aber auch nach Einleitung mit Oxytocin und Amniotomie (vgl. 47, 26), kommt es zum steilen Anstieg von Prostaglandin - Metaboliten im peripheren mütterlichen Blut und den Prostaglandinen $\text{F}_2\alpha$ und E_2 im Fruchtwasser (vgl. 47, 22, 67, 26, 1).

Dies wird als " unabdingbar notwendiges Glied " in der Kette des Geburtsvorganges gesehen (47), da die Prostaglandine eine zweifache Wirkung auf den schwangeren Uterus ausüben (vgl. 47, 86, 35, 32, 74, 13, 91, 116). Zum einen werden Myometriumkontraktionen stimuliert; unabhängig davon kommt es zur Erweichung und Eröffnung des Muttermunds, zu dem bereits in der Einleitung beschriebenen " Priming " (siehe dort); dies ist übrigens auch in der Nichtschwangerschaft möglich (s. 116, 98).

Zusätzlich wird durch Prostaglandine die Bildung von " gap junctions " zwischen den Myometriumzellen induziert, die Voraussetzung jeder koordinierten Wehentätigkeit sein sollen (vgl. 47).

Außerdem sollen Prostaglandine auch ein wesentlicher Faktor für die Lösung und Ausstoßung der Plazenta sein (47).

Der eigentlich auslösende Faktor der Wehentätigkeit ist noch unklar; Arbeiten von LIGGINS u. GRIEVES (64, 65) weisen darauf hin, daß Veränderungen im Feten selbst für die Geburts - (und ähnlich Abort -) auslösung verantwortlich sein sollen .

- 1.1.3. So lag es nahe, Prostaglandine zum therapeutisch induzierten Schwangerschaftsabbruch einzusetzen. 1969 berichteten erstmals KARIM u. EMBREY über erfolgreiche Aborteinleitungen mit Prostaglandinen (vgl. 51), viele andere Autoren folgten.

Der Mechanismus der Abortauslösung beim Menschen beruht wohl ebenfalls auf der oben beschriebenen Uterusstimulation und nicht - wie bei einigen Tierspezies (vgl. 27, 87) - auf Luteolyse und konsekutivem Abfall des Progesteronspiegels (54, 27, 96).

Im Gegensatz zum Oxytocin können Prostaglandine in jeder Phase der Schwangerschaft einen Abort bewirken (vgl. 52)

1.2. Zum Problem der PG - induzierten Wehen

- 1.2.1. Vor allem bedingt durch die Ausdehnung auf die Geburtseinleitung (wiederum zuerst von KARIM et al. 1972 beschrieben, s. 53) wurde immer wieder die Problematik der durch die Prostaglandine erzeugten Wehentätigkeit diskutiert.

Da sich bei in-vitro-Untersuchungen (s. 19) ein beträchtlicher Unterschied zur spontanen bzw. durch Oxytocin erzeugten Wehentätigkeit ergab (vor allem die lang anhaltende basale Tonuserhöhung durch Prostaglandine, aufgepfropft hochfrequente Wehen) , bestätigt auch durch intrauterine Tokographie bei Aborteinleitungen (97, 6), wurde vor allem die Sorge laut, durch Erzeugung eines uterinen Hypertonus Uterusrupturen zu provozieren, die in Einzelfällen auch beschrieben wurden (vgl. 90, 28). Zudem sollen Zervixrisse bei PG - Anwendung häufiger sein als bei anderen Induktionsmethoden (zwischen 1 - 3 %, vgl. 37, 66).

Trotzdem wird die Beendigung einer fortgeschrittenen Schwangerschaft bei entsprechender Überwachung (97) und einer gut steuerbaren Applikationsweise (kontinuierlich i.v., 97, 28, oder wiederholte kleine i.m. - Dosen, 6) für ein vergleichsweise sicheres Verfahren gehalten, zumal sich der erhöhte Basaltonus durch die herkömmlichen Tokolytika meist prompt durchbrechen läßt (19, 7, 23, 21).

Bei einer multizentrischen Studie in der Schweiz (13) wird allerdings einmal von einem tokolysererefraktären uterinen Hypertonus berichtet, der zur Sectio zwang.

- 1.2.2. Auffallend ist, daß dagegen bei der klinischen Anwendung zur Geburtseinleitung die Häufigkeit von pathologischen Uterusaktivitäten im Vergleich zur Oxytocineinleitung von den meisten Autoren als nicht vermehrt bezeichnet wird (63, 23, 40, 91), in einer großen Studie mit fast 400 Patientinnen von GOESCHEN u. SALING (32) Dauerkontraktionen nach intrazervikaler PGE_2 - Einleitung mit 2,5 % sogar seltener waren als nach Oxytocin (4 %).

Die Wehentätigkeit wird von mehreren Autoren als physiologisch bezeichnet (23, 49), das Tokogramm soll (nach einer anfänglichen wie bei der Aborteinleitung beschriebenen Phase) nach etwa 2 Stunden kaum mehr von der Wehentätigkeit bei Spontangeburt bzw. Oxytocineinleitung zu unterscheiden sein (21).

Ebenso ergaben sich weder aus den CTG - Befunden und dem Zustand der Neugeborenen (26, 91, 23, 49) noch aus den untersuchten Plazenten (21) Hinweise auf eine durch uterinen Hypertonus verursachte Minderdurchblutung.

1.3. Probleme und Nebenwirkungen der PG - Anwendung

- 1.3.1. Heute ist der Wert der Prostaglandine vor allem bei der Anwendung zum therapeutisch induzierten Schwangerschaftsabbruch unbestritten (siehe Einleitung).
Anhand der anfangs dazu verwendeten Primärprostaglandine E_2 und $F_2\alpha$ soll auf die hierbei auftretenden Probleme und möglichen Nebenwirkungen eingegangen werden.
Die Applikation erwies sich als schwierig durch die kurze Halbwertszeit, da die natürlichen Prostaglandine als Gewebshormone auf einen bestimmten Reiz hin neu gebildet werden und nur kurzfristig lokale Aktivität entfalten, bevor sie - je nach Prostaglandinart - nach Sekunden bis wenigen Minuten am Ort der Entstehung abgebaut werden. Trotzdem in den Körperkreislauf gelangte Prostaglandine werden ebenso wie exogen zugeführte zu über 95 % bei der ersten Lungenpassage inaktiviert (s. 2, 22, 101, 116, 109).
So mußten die natürlichen Prostaglandine entweder kontinuierlich systemisch (i.v.) zugeführt oder lokal verabreicht werden.
- 1.3.2. Vor allem die systemische Anwendung aber zeichnet sich durch eine hohe Rate an Nebenwirkungen aus (115), bedingt durch die unspezifische Wirkung auch auf andere Organsysteme.
- 1.3.2.1. So kommt es beim Großteil der Patientinnen nach i.v.- (ähnlich i.m.-) Applikation zu gastrointestinalen Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, vgl. 37, 66, 109, 76, 115), hervorgerufen durch die Stimulierung der Darmmotilität (v.a. durch $PGF_2\alpha$) und der Dünndarmsekretion (durch beide Primärprostaglandine), vgl. 66, 22, 116, 2.
- 1.3.2.2. Daneben kommt es häufig zu Schmerzen, vor allem durch Stimulierung der Wehentätigkeit, aber auch durch Darmkrämpfe hervorgerufen, auch retrosternale Schmerzen werden beschrieben (vgl. 37, 66, 109, 75, 104).
- 1.3.2.3. Ebenfalls nicht selten sind leichte Temperaturerhöhungen (als zentraler Prostaglandineffekt.) und leichte Kreislaufreaktionen, typischerweise als Blutdruckabfall beim PGE_2 (durch Vasodilatation) und - anstieg beim $PGF_2\alpha$ (durch Vasokonstriktion), in allen Fällen aber reaktive Tachykardie und Steigerung der Herzarbeit, vgl. 37, 66, 22, 2, 109 .
Es sollen aber auch atypische Reaktionen vorkommen (66, 77); BURT u.a. berichten ferner über Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang mit Kaliumerniedrigung durch Prostaglandine (14).
- 1.3.2.4. Relativ häufig soll es auch zu Kopfschmerzen kommen, manchmal auch zu Sehstörungen, möglicherweise über Veränderung der Hirndurchblutung bewirkt (vgl. 109, 37, 66,).
In diesem Zusammenhang muß auch die immer wieder diskutierte Möglichkeit einer Krampfauslösung durch Prostaglandine erwähnt werden; eine systematische EEG - Überprüfung ergab in bis zu 50 % abnorme EEG - Befunde, zur tatsächlichen Krampfauslösung kam es aber fast nur bei vorbestehendem Krampfleiden (66).
- 1.3.2.5. Mehr in Form von Einzelbeobachtungen wird über Husten, Kurzatmigkeit oder Bronchospasmen berichtet (54, 80, 66, 109, 115, 31, 92); dies erstaunt, da sich der Einfluß der Prostaglandine auf die Bronchialmuskulatur in vielen Untersuchungen klar herausstellte. Während sich bei in-vitro-Untersuchungen nur das $PGF_2\alpha$ als Bronchokonstriktor erwies (66, 2), kam es bei klinischen Prüfungen

auch nach PGE_2 zur Erhöhung des Atemwegswiderstands und zu eingeschränkter Lungenfunktion (66, 102); beide Primärprostaglandine steigern zudem die bronchiale Sekretproduktion (2). Zum Auftreten von echten Bronchospasmen soll es aber hauptsächlich bei entsprechend belasteter Anamnese kommen (66).

1.3.2.6. Auch die immer wieder angesprochene Problematik von möglichen Gerinnungsstörungen durch die Prostaglandinanwendung (z.B. 22, 116, 109) ließ sich bisher weder durch klinische Beobachtungen noch durch Untersuchungen von Gerinnungsparametern bei Aborteinleitungen mit Sulproston (88, 11) und $\text{PGF}_2\alpha$ (4) bestätigen.

1.3.2.7. Schließlich sollen noch eine durch Venenreizung entstandene lokale Thrombophlebitis an der Injektionsstelle (109, 115,) und Schüttelfrost (109) typisch sein.

1.4. Wege zur Verringerung der Nebenwirkungen

1.4.1. Um diese unangenehmen Begleiterscheinungen der systemischen Applikation zu umgehen, versuchte man bald, die abortauslösenden Prostaglandine auch lokal anzuwenden, vor allem durch intraamniale oder extraamniale Instillation, intrazervikale Geleintrbringung oder intravaginale Applikation (z.B. als Zäpfchen oder Tabletten). Bei der Verwendung natürlicher Prostaglandine hatten diese Methoden im Vergleich zur i.v. - Applikation zwar weniger, aber immer noch eine unterschiedlich hohe Rate an systemischen Nebenwirkungen und Schmerzen zur Folge, was die Akzeptanz zum Teil doch einschränkte (vgl. 54, 83, 80, 37, 5, 55, 90). Weitere Besprechung der intraamnialen und extraamnialen Applikation und der damit verbundenen Risiken unter 2.3.2.

1.4.2. So führte die stetige Suche nach einer zugleich effektiven und dabei möglichst nebenwirkungsarmen Methode zur Entwicklung zahlreicher Analoga, die einmal eine Verringerung der Halbwertszeit mit sich brachten (die Prostaglandine der zweiten Generation) und schließlich mit der Einführung des Sulproston (= synthetisches PGE_2 - Derivat der Fa. Schering) bei gleicher Effektivität tatsächlich zur Verringerung der substanzspezifischen Nebenwirkungen beitrug (95). Diese Uterusspezifität des Sulproston wurde inzwischen in zahlreichen klinischen Studien, sowohl bei lokaler als auch bei systemischer (i.m., i.v.) Anwendung, immer wieder bestätigt (95, 90, 42, 97, 6, 28, 31, 100, 78, 94, 79, 8, 113, 44, 83, 111, 112, 38).

In letzter Zeit gibt es auch positive Berichte über ein PGE_1 -Derivat (Gemeprost der Fa. Searle), das sich ebenfalls durch hohe Effektivität bei geringen systemischen Nebenwirkungen auszeichnen soll (81).

2. Allgemeine Vorbemerkungen :

2.1. Bevor ich nun zur Diskussion unserer eigenen Ergebnisse komme, möchte ich kurz auf die Schwierigkeiten eingehen, die beim Vergleich der Ergebnisse klinischer Studien auftreten.

2.1.1. So können zum einen Unterschiede im Patientengut ganz beträchtlich den Erfolg und auch die Häufigkeit von Nebenwirkungen beeinflussen, so ob z.B. Überwiegend Patientinnen wegen einer Interruptio oder einer gestörten Schwangerschaft zur Aborteinleitung kamen (95, 42, 100, 43,), ob es sich um mehr Primigravidae oder mehr Multigravidae handelte (95, 42, 26, 13, 97, 63, 31, 111, 43,), wie weit fortgeschritten die Schwangerschaft im Durchschnitt war (6, 28, 72,), oder ob z.B. eine Geburtseinleitung bei einem Normalkollektiv am Termin erfolgte (49, 110,) oder bei Risikopatientinnen vorzeitig aus medizinischer Indikation (32, 13, 91, 21, 24,).

2.1.2. Ebenso können sich Unterschiede in der Vorgehensweise bemerkbar machen, ob nun das prostaglandininduzierte Abortgeschehen zusätzlich mit Oxytocin oder Laminaria unterstützt wurde, ob vorher ein Priming gegeben wurde (90, 42, 78, 79, 84,), oder ob Nebenwirkungen durch entsprechende Prä- oder Begleitmedikation abgeschwächt wurden. Sogar bei Verwendung der gleichen Prostaglandine in der gleichen Applikationsweise ist es noch von Bedeutung, ob nun z.B. das Prostaglandin-Gel intrazervikal mittels einer Knopfkanüle, eines Schlauchs oder einer Olive appliziert wurde (5), in welcher Dosierung die Prostaglandine jeweils verwendet wurden (32, 6, 31, 33, 72, 20,) und ob die gleiche Dosis nun kontinuierlich i.v. oder diskontinuierlich gegeben wurde (97, 28,), auf einmal i.m. oder in wiederholten kleinen Dosen (wie z.B. bei 6, 31, 33, 59,), oder in regelmäßigen oder unregelmäßigen Intervallen lokal appliziert wurde (92). Weiter können Erfolg und Nebenwirkungen davon abhängig sein, wie lange z.B. ein Priming präoperativ einwirken konnte (81, 12,).

2.1.3. Von ebenso großer Bedeutung für die Vergleichbarkeit von klinischen Ergebnissen ist, was von den jeweiligen Autoren als Erfolg (" innerhalb 24 Stunden ", " ...36 Stunden..." oder "...48 Stunden ausgestoßen ") oder als Mißerfolg gewertet wurde (z.B. " nicht ausgestoßen innerhalb von 48 Stunden " oder " gar nicht ausgestoßen "). Ähnlich sind die Verhältnisse beim Priming, ob nun schon eine geringe Öffnung des Muttermundes (z.B. bis Hegar 6) als Mißerfolg gerechnet wurde oder tatsächlich nur eine ganz geschlossene Zervix. Ebenso hängt die Vergleichbarkeit von Schwere und Häufigkeit der Nebenwirkungen davon ab, was die einzelnen Autoren z.B. als ernste oder leichte Nebenwirkungen definieren (37).

2.1.4. Erschwerend kommt hinzu, daß durch die Vielzahl der verschiedenen Prostaglandine, deren Analoga und möglichen Applikationsweisen oft nur kleine Kollektive entstehen (37), wie es auch in unserer Arbeit zum Teil der Fall ist (vgl. Abortinduktion / Sulproston i.m. mit 30 Patientinnen, PG F₂alpha i.v. und PG E₂ intraamnial mit nur 16 bzw. 19 Fällen). Die eingeschränkte Aussagekraft so kleiner Kollektive ist uns wohl bewußt, trotzdem werden zum Zweck der unmittelbaren Vergleichbarkeit hinter den Fallzahlen meist auch noch die hochgerechneten Prozentzahlen angegeben.

2.2. Schließlich soll noch anhand einiger konkreter Probleme, die sich bei dieser Übersichtsarbeit über die Prostaglandinanwendung ergaben, auf die Schwierigkeiten einer retrospektiven Betrachtungsweise hingewiesen werden. Zum einen verkleinerten sich beim z.B. beim Priming manche Kollektive doch ganz beträchtlich, da viele Fälle aufgrund unvollständiger Aufzeichnungen nicht in die Auswertung miteinbezogen werden konnten.

Manche interessanten Gesichtspunkte mußten aus dem gleichen Grund fallengelassen werden, so z.B. die Anämiefrequenz nach dem Eingriff oder die Akzeptanz der Prostaglandinanwendung bei den Patientinnen.

Schließlich ergaben sich auch noch Schwierigkeiten bei der Auszählung der Häufigkeit von Nebenwirkungen, da z.B. Schmerzen oder Übelkeit meist nur dann notiert wurden, falls die Patientinnen spontane Klagen äußerten oder Analgetika, Antiemetika oder ähnliches verlangten. Dies hat zur Folge, daß vor allem beim Priming leichtere Nebenwirkungen, die das Befinden der Patientin nicht sonderlich beeinträchtigten, häufig nicht mitberücksichtigt werden konnten.

Ausgenommen sind hier die Jahre 1978 - 80, in denen im Rahmen der klinischen Sulproston-Testung gezielt nach Beschwerden gefragt wurde. Ebenso ist die Anwendung zur Abortinduktion ausgenommen, da diese Patientinnen unter engmaschiger Überwachung standen.

3. Diskussion der Ergebnisse beim Priming

3.1. Sulproston i.m.

3.1.1. Besprechung der eigenen Ergebnisse

- 3.1.1.1. Wie in allen anderen Studien auch, zeigte sich ein deutlicher Primingeffekt aller drei Methoden, wobei sich das Sulproston i.m. am effektivsten erwies (in fast 80% gute bis sehr gute Wirkung, davon 13,1% Aborte und nur etwa 10% Versager).

Verletzungen konnten bis auf einen kleinen Zervixriß bei der mechanischen Dilatation (nach Sulproston-Gel-Priming) vermieden werden, zu einer Uterusperforation bei der Ausräumung kam es in keinem Fall. Das Priming hatte also seinen Zweck gut erfüllt.

- 3.1.1.2. Im Vergleich mit den beiden lokalen Anwendungen hatte allerdings das Sulproston i.m. die höchste, aber eine immer noch erträgliche Frequenz von Nebenwirkungen.

Insgesamt hatten 18% der Patientinnen Schmerzen, etwa 6% gastro-intestinale Störungen; diese Beschwerden ließen sich aber zumeist medikamentös wesentlich erleichtern. Andere Nebenwirkungen waren sowohl bei unseren Patientinnen (vgl. Tabelle 6), wie auch in allen anderen angeführten Arbeiten nur selten.

Durch die Prostaglandinanwendung bedingte Komplikationen traten nie auf. Bei 5 Patientinnen (2,6 %) entwickelte sich nach dem Schwangerschaftsabbruch mit Sulproston-i.m.-Priming eine aszendierende Infektion.

(Hinsichtlich sonstiger Komplikationen im Zusammenhang mit den Schwangerschaftsabbrüchen im I. Trimenon siehe Punkt 5) der Diskussion, S.53f.)

In diesem Zusammenhang fällt noch auf, daß nach Sulproston-i.m. wesentlich weniger Nebenwirkungen auftraten, wenn es Patientinnen im I. Trimenon als Priming erhielten, als wenn es im II. oder III. Trimenon zur Abortinduktion angewendet wurde. Von diesen Patientinnen hatten 48% Schmerzen, 24% gastrointestinale Störungen, 20% leichte Kreislaufalterationen und 14% Schüttelfrost.

Dies kann evtl. dadurch erklärbar sein, daß hier die Schmerzen zum Teil durch die Ausstoßung der Frucht an sich bedingt sind, und daß der Abortvorgang ebenso eine größere Kreislauf- wie auch sonstige Belastung für den Organismus darstellt, so daß also nicht alle Nebenwirkungen auf direkter Prostaglandinwirkung beruhen.

3.1.2. Vergleich mit anderen Arbeiten

- 3.1.2.1. Auch andere Autoren machten durchweg gute Erfahrungen mit Sulproston-i. m.-Priming, ebenfalls meist mit einer Dosierung von 0,5 mg, vergleiche Arbeiten von SCHMIDT-GOLLWITZER (95), WIENECKE und LUEKEN (113, in 24 von 25 Fällen weiche und zwischen Hegar 7-15 offene Zervix, 20% Aborte), SCHULZ u.a. (100, Versagerquote von 4,2% entsprechend einer Zervixöffnung unter Hegar 6 bei insgesamt 310 Patientinnen) oder HEINZL u.a. (44, die bei einem ähnlich zusammengesetzten Kollektiv wie wir von 236 Patientinnen fast die gleichen Zahlen erhielten wie die von uns oben genannten, ebenfalls in 80% gute bis sehr gute Ergebnisse, keinerlei Zervixwirkung in etwa 10%, nur die Abortrate war mit 33% höher).

Ebenso kam es bis auf wenige Ausnahmen nicht zu Zervixrissen oder ähnlichen Verletzungen durch den operativen Eingriff.

M. u. K. SCHMIDT-GOLLWITZER erwähnen eine Uterusperforation bei insgesamt 180 Patientinnen, die anderen Autoren keine Verletzungen (vgl. 113, 100, 44).

- 3.1.2.2. Schmerzen werden angegeben in einer Häufigkeit von 18% (SCHULZ, 100, was der von uns angegebenen Frequenz entspricht), 27% (HEINZL, 44, ebenso FEHRMANN, 29), 40% (SCHMIDT-GOLLWITZER, 95) bis zu über 80% der Patientinnen (WIENECKE und LUEKEN, in 21 von 25 Fällen, davon aber nur 5mal starke Schmerzen, 113).

Die Angaben über gastrointestinale Beschwerden reichen von 12% (WIENECKE und LUEKEN, 113) bis zu über 30% (SCHMIDT-GOLLWITZER, 95, ähnlich FEHRMANN, 29), der Rest bewegt sich zwischen 15 - 25% (vgl. 100, 44). Hier spielt sicher wieder die im vorigen Kapitel angesprochene Problematik der Definition von Nebenwirkungen und der Gabe entsprechender Vor- bzw. Begleitmedikation eine große Rolle.

Vergleichswerte für die Häufigkeit von Aszensionen stammen von SCHMIDT-GOLLWITZER (1,7 %, vgl. 95) und von HEINZL u.a. (0,4 %, vgl. 44). Von PG-induzierten Komplikationen berichtet keiner der oben erwähnten Autoren.

- 3.1.2.3. Die von uns festgestellte bessere Primingwirkung bei Multigravidae ebenso wie bei Missed Abortion fanden auch SCHULZ u.a. bei über 300 Patientinnen (vgl. 100).

3.1.3. Abschließende Beurteilung

Abschließend ist zu sagen, daß Sulproston i.m. die effektivste Methode bei vergleichsweise hohen (aber immer noch erträglichen) Nebenwirkungen darstellt. Aus diesem Grund ist es laut BGA-Beschluß von 1981 nicht mehr zum Priming im I. Trimenon zugelassen, eine Entscheidung, die von manchen Autoren bedauert wird (95, 100). Bei uns hat es sich vor allem bewährt bei Patientinnen, die rechnerisch bereits am Anfang des II. Trimenons standen, ultraschallmäßig aber noch dem I. Trimenon zuzurechnen waren (Missed Abortion oder intrauterine Retardierung anderer Ursache, vgl. Tabelle 3), bei denen also hohe Effektivität, evtl. sogar Ausstoßung erwünscht ist und aus diesem Grund die vergleichsweise hohen Nebenwirkungen in Kauf genommen werden können.

3.2. Sulproston-Gel-intrazervikal

3.2.1. Besprechung der eigenen Ergebnisse

- 3.2.1.1. Weniger effektiv zeigte sich in unserer Studie das Sulproston-Gel (in 62% gute bis sehr gute Wirkung, davon fast 16% Aborte, jedoch bei fast einem Drittel der Patientinnen keinen spürbaren Effekt an der Zervix). In dieser Gruppe kam es auch zu dem einzigen Zervixriß während der mechanischen Dilatation.
- 3.2.1.2. Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist die Situation allerdings umgekehrt, hier schnitt das Sulproston-Gel am besten ab mit nur 10% Schmerzen und 3% gastrointestinalen Beschwerden, was, im Vergleich zum Sulproston i.m., den Vorteil der lokalen Anwendung zeigt. Zu einer ascendierenden Infektion kam es bei 5 Patientinnen, das entspricht 2,5%. Die von einigen Autoren (z.B. 95, 42) geäußerte Befürchtung einer erhöhten Aszensionsrate durch die intrazervikale Geleintrbringung konnte so im Vergleich zum Sulproston i.m. (2,6%) entkräftet werden.
- 3.2.1.3. Im Zusammenhang mit der vergleichsweise hohen Versagerquote von einem Drittel bleibt allerdings offen, wie viele dieser Fälle durch die Vorgehensweise bedingt sind, da bei der Sulproston-Gel-Anwendung häufig über vermehrten Rücklauf bei der Applikation berichtet wird, nie hingegen beim PGF₂alpha-Gel. Möglicherweise könnte dies mit der größeren Gelmenge zusammenhängen, in der das Sulproston zur intrazervikalen Anwendung gelöst wurde (5 ml, dagegen nur 3 ml beim PGF₂alpha).

3.2.2. Vergleich mit anderen Autoren

- 3.2.2.1. Hierzu würde auch passen, daß RATH, MEYER u.a. (83) bei der intrazervikalen Anwendung von 0,05 mg bzw. 0,1 mg Sulproston (gelöst in nur 2 ml Tylosegel) über guten Primingeffekt in allen Fällen berichten. Sie erhielten bei insgesamt 40 Primigravidae (dosisunabhängig) eine freie Durchgängigkeit von 9 bis 10 mm im Mittel, dagegen eine dosisabhängige abortauslösende Wirkung (in 7 von 20 Fällen bei 0,1 mg bzw. nur in einem von 20 Fällen bei 0,05 mg). Hier sollte aber nochmals gesagt werden - wie bereits in der Einleitung erläutert -, daß diese Abortauslösung nicht unbedingt erwünscht ist.

Andere Autoren erhielten auch gute Ergebnisse bei der intramuralzervikalen Anwendung von Sulproston, so WIECHELL (111,112), der bei über 300 Patientinnen eine freie Durchgängigkeit von Hegar 10 im Mittel gefunden hatte bei einer Versagerquote von 0,3%, ähnlich auch HANDROCK (38). Hingegen berichten sowohl SCHULZ (100) als auch JERVE (50) über höhere Versagerquoten bei dieser Methode (zwischen 25 bis 60%), SCHULZ erwähnt zudem einen Zervixriß und eine Perforation (bei 20 Patientinnen).

Gute Erfolge wurden auch erzielt mit der intrazervikalen Anwendung von Nativ-PG-E₂ (so z.B. von WINGERUP, 114, mittlere Muttermundöffnung auf 10,7 mm, oder von SCHMIDT, 92, in 82% Dilatation über Hegar 8 bzw. Spontanabort) und mit der intravaginalen Anwendung anderer PGE₁- oder E₂-Analoga. So erwirkten z.B. RABE u.a. (81) mit

1 mg-Gemeprost-Scheidenzäpfchen 3 Stunden präoperativ eine durchschnittliche Muttermundsöffnung von 10 mm, in 80% war die weitere Dilatation mühelos bzw. nicht nötig, 29% der Patientinnen hatten bereits ausgestoßen. Ebenso kamen BRÜGGER und DREHER (12) mit Meteneprost-Scheidenzäpfchen zu guten Ergebnissen.

- 3.2.2.2. Die von anderen Autoren angegebenen Nebenwirkungen waren ebenfalls meist nicht häufig.

Für das Sulproston-Gel fanden RATH und MEYER (83) wiederum eine dosisabhängige Frequenz von Nebenwirkungen, so in 14 (von je 20) Fällen Schmerzen und 11mal Übelkeit oder Erbrechen bei Verwendung von 0,1 mg, dagegen nur 3mal Schmerzen und 2mal gastrointestinale Beschwerden bei 0,05 mg Sulproston. Zu einer Aszension kam es auch bei diesen Autoren trotz intrazervikaler Gelanwendung nicht.

Bei der intramuralen Anwendung waren Schmerzen vergleichsweise häufiger (bei einem Großteil der Patientinnen, aber nur zwischen 10% bis zu einem Drittel stark, vgl. 111, 112, 100, 38, 50), andere Nebenwirkungen ebenfalls nur selten (vgl. WIECHELL/111, in knapp 8%, davon 6% Erbrechen); für die Häufigkeit von Aszensionen wird von WIECHELL eine Zahl von 2,7% angegeben (111).

Das Priming mit Gemeprost-Zäpfchen führte zu 47% Schmerzen (die allerdings nie analgetikabedürftig waren) und etwa 16% gastrointestinalen Beschwerden (vgl. 81), das Meteneprost-Priming hingegen sollte nach Meinung der Autoren wegen der hohen Nebenwirkungen auf besondere Risikogruppen (Nulliparae) beschränkt bleiben (12).

- 3.2.2.3. Interessant sind im Zusammenhang mit Prostaglandin-Nebenwirkungen noch die Ergebnisse von RABE u.a., die in ihrer Gemeprost-Studie (81) feststellten, daß in der Prostaglandin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe zwar präoperativ mehr Nebenwirkungen (Schmerzen und gastrointestinale Beschwerden) vorhanden waren, es den Prostaglandin-Patientinnen aber postoperativ deutlich besser ging. Sie hatten unmittelbar postoperativ weniger gastrointestinale Probleme und sowohl nach einer Woche als auch nach vier Wochen deutlich weniger Schmerzen.

3.2.3. Abschließende Beurteilung

Zusammenfassend ist zu sagen, daß wir das Sulproston-Gel-Priming trotz seiner - im Vergleich zur i.m.-Anwendung - geringeren Effektivität vor allem wegen der guten Verträglichkeit für eine empfehlenswerte Routinemethode halten.

Die Effektivität ließe sich eventuell noch durch Verringerung der Gelmenge steigern, in der das Prostaglandin gelöst wurde. Eine Erhöhung der Aszensionsrate durch die intrazervikale Applikation konnten wir nicht feststellen.

3.3. PG F₂alpha-Gel intrazervikal

3.3.1. Besprechung der eigenen Ergebnisse

3.3.1.1. Einen ebenfalls sehr guten Effekt an der Zervix zeigte auch das PG F₂alpha-Gel (in 75% gute bis sehr gute Wirkung, davon 4,6% Aborte, nur 16% Versager), die Uterusentleerung war immer ohne Komplikationen möglich. Zudem war in dieser Gruppe der perioperative Blutverlust am geringsten (vgl. Tabelle 7), auch die Uterusrückbildung verlief in dieser Gruppe nie verzögert; evtl. macht sich hier eine stärker tonisierende Wirkung positiv bemerkbar.

3.3.1.2. Auch die Nebenwirkungen waren in unserer Studie relativ gering (14% Schmerzen, 7% gastrointestinale Beschwerden), aber doch höher als beim Sulproston-Gel-Priming. Die Aszensionsrate war allerdings im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen erhöht (auf 5,6%).

3.3.2. Vergleich mit anderen Arbeiten

3.3.2.1. Von ähnlich hoher Effektivität berichten auch SCHMIDT u. a. (92, in 85% Zervixöffnung über Hegar 8 bzw. Ausstoßung), BERLE u. HÖLZEL (5, in 65% für Hegar 12 offene bzw. leicht dilatierbare Zervizes und in nur 10% keinen Effekt), KÜHNLE u. a. (60, Versagerquote von 8,7%), NEEB (77, Versagerquote von 27,5%), THEOBALD (106) und viele weitere Autoren. Dies steht im Widerspruch zu manchen Arbeiten (86, 103), laut denen das PG F₂alpha - im Gegensatz zum PG E₂ - nur geringe Primingwirkung besitzen soll.

3.3.2.2. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wird aber von anderen Autoren wesentlich höher angegeben, so Schmerzen in bis zu 70% der Fälle und Übelkeit und/ oder Erbrechen bei 13 bis 35,5% der Patientinnen (vgl. 5,55). Die von BERLE und HÖLZEL publizierte Aszensionsrate von 4,3% entspricht in etwa der unsrigen (5).

Zur Erklärung dieser Differenz in der Häufigkeit von Nebenwirkungen muß wohl das unter Punkt IV/ 2.1.2. zur Problematik eines retrospektiven Vorgehens Gesagte herangezogen werden, nämlich daß leichtere Nebenwirkungen, die das Befinden der Patientin nicht allzusehr beeinträchtigen, oft unberücksichtigt bleiben.

3.3.3. Abschließende Beurteilung

An unserer Klinik zeigte auch das PG F₂alpha-Gel-Priming ein akzeptables Verhältnis von Effektivität zu Nebenwirkungen; diese waren allerdings im Vergleich zum Sulproston-Gel doch erhöht, ebenso die Aszensionsrate.

4. Diskussion der Ergebnisse der Aborteinleitung

Der Gesamterfolg der Prostaglandinanwendung zur Abortinduktion darf als hoch und befriedigend betrachtet werden. So konnte bei 197 von 208 Patientinnen im II. oder III. Trimenon die Schwangerschaft auf medikamentösem Weg beendet werden, das entspricht einer Erfolgsrate von 94,7%.

Bei den restlichen 11 Patientinnen war bis auf eine Ausnahme zumindest ein ausreichender Effekt an der Zervix vorhanden, um die Schwangerschaft von vaginal her beenden zu können, nur einmal kam es zur Sectio parva.

4.1. Sulprostonanwendung

4.1.1. Besprechung der eigenen Ergebnisse

- 4.1.1.1. Hier zeichnet sich vor allem das Sulproston durch die besten Ergebnisse aus, sowohl bei i.v.- als auch bei i.m.-Anwendung. So kam es bei 86,3% der Patientinnen nach Sulproston i.v. (und bei allen Patientinnen nach Sulproston i.m.) bereits während des ersten Behandlungsversuchs zur Beendigung der Schwangerschaft, deutlich mehr als bei den anderen Induktionsmethoden (vgl. Tabelle 12 u. Abb. 5).

Nicht ganz vergleichbar ist hier allerdings das Sulproston i.m., da bei fehlendem Erfolg eine i.v.-Behandlung angeschlossen werden konnte und die vorherige i.m.-Gabe nun als Priming betrachtet wurde. In wie vielen Fällen dies der Fall bzw. wie oft ein Priming von vornherein geplant war, läßt sich im Nachhinein nicht immer feststellen.

Weiter zeichnet sich das Sulproston aus durch den größten Prozentsatz an Ausstoßungen innerhalb der ersten 12 bzw. 24 Stunden (58,7% bzw. 81% nach Sulproston i.v. und 55,2% bzw. 75,9% nach Sulproston i.m.), die kürzesten Abortinduktionsintervalle (14 Stunden 40 Minuten für die i.v.-Anwendung und 14 Stunden 30 Minuten für die i.m.-Gabe) und die niedrigsten Versagerquoten (je 1 Versager, das entspricht 1,4% bei der i.v.- und 3,5% bei der i.m.-Anwendung); der überwiegende Teil der Aborte war zudem vollständig (siehe Tabelle 15).

- 4.1.1.2. Bezüglich der Nebenwirkungen ist zu sagen, daß es bei keiner der 208 Aborteinleitungen mit Prostaglandinen zu lebensbedrohlichen Erscheinungen unmittelbar durch die Prostaglandinanwendung kam. Bronchospasmen, anaphylaktische Reaktionen, Krampfauslösung oder Uterusrupturen traten nicht auf; bei einer Patientin kam es allerdings unmittelbar nach der intraamnialen Applikation von PGF₂alpha zu einer ungewöhnlich heftigen Reaktion (Einzelheiten hierzu unter 4.2.1.2.).

In einem weiteren Fall entwickelte sich etwa 8 Stunden nach Beginn der Sulproston-i.v.-Behandlung eine uterine Dauerkontraktion, die aber auf die intermittierende Tokolyse gut ansprach.

Verletzungen waren selten, es kam zu insgesamt 4 Zervixrissen (von denen 3 genäht werden mußten), in drei Fällen nach Sulproston-i.m.-Gabe (somit bei 10,4 % aller so behandelten Patientinnen), einer nach Sulproston-i.v.-Anwendung. Dies könnte zur Beobachtung anderer Autoren passen, daß durch kurzfristig höhere PG-Spiegel (z.b. bei der i.m.-oder diskontinuierlichen i.v.-Applikation) die Gefahr von Uterusverletzungen anscheinend vermehrt ist (vgl. 28, 90 95).

Die Häufigkeit von Aszensionen betrug 3,8 % ; hinsichtlich sonstiger Komplikationen der PG-induzierten Aborte (wie transfusionsbedürftige Blutungen, Kreislaufkollaps etc.) siehe unter Punkt 5) der Diskussion.

Für die Patientin subjektiv unangenehme, aber ungefährliche Nebenwirkungen waren dagegen häufig. So hatte der Großteil der Patientinnen aus der Sulproston-i.v.-Gruppe Schmerzen (79,4%) und über ein Drittel litt unter Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall (zusammen 38,1%), etwas weniger nach Sulproston i.m. (48,3% Schmerzen, 24,1% gastrointestinale Störungen). Diese Beschwerden ließen sich aber meist medikamentös wesentlich erleichtern; sonstige Nebenwirkungen waren selten (z.B. Schüttelfrost, Schwindel) oder klinisch unbedeutend (z.B. leichte Temperaturerhöhungen oder Kreislaufreaktionen, die nie therapiebedürftig waren).

In diesem Zusammenhang ist vielleicht noch interessant, daß bei insgesamt 18 Patientinnen trotz Vorliegen relativer Kontraindikationen eine Abortinduktion mit Prostaglandinen durchgeführt werden mußte, die diese alle komplikationslos überstanden(s.III/2.2.4). Von ähnlichen Fällen berichten z. B. auch WIENECKE und LUEKEN (113) oder SCHRÖCK u.a. (97). Andererseits ereigneten sich aber gerade die Todesfälle im Zusammenhang mit Prostaglandininduktion bei internmedizinisch vorbelasteten oder Gestosepatientinnen (vgl. 37), so daß hier nach wie vor größte Vorsicht angebracht ist.

4.1.2. Erfahrungen anderer Autoren mit Sulproston-Anwendung

Diese Ergebnisse bestätigen einmal mehr die guten Erfahrungen anderer Autoren mit Sulproston, das ja aufgrund seiner hohen Effektivität bei vergleichsweise wenigen, v. a. ungefährlichen Nebenwirkungen (vgl. 1.4.2.) heute als das Mittel der Wahl für die Abortinduktion im II. und III. Trimenon gilt. Über die günstigste Applikationsform gehen die Meinungen allerdings etwas auseinander.

- 4.1.2.1. So machten z. B. SCHMIDT-GOLLWITZER (94,95) oder SCHRÖCK u. a. (97) gute Erfahrungen mit der i.v.-Anwendung. M. u. K. SCHMIDT-GOLLWITZER berichten von 98% erfolgreichen Aborten bei 252 Patientinnen mit einer durchschnittlichen Abortdauer von 10 Stunden. 50% der Patientinnen verspürten keine Nebenwirkungen, 40% litten unter Übelkeit oder Erbrechen, 1/3 benötigte ein Analgetikum; zu Zervixrissen kam es in 1,2 % der Fälle.

SCHRÖCK kam zu ähnlichen Ergebnissen bei 19 Patientinnen mit IUF (in 18 Fällen erfolgreiche Ausstoßung mit einer mittleren Abortdauer von 9,8 Stunden, in 77% Schmerzen, 42% gastrointestinale Beschwerden). SCHMIDT-GOLLWITZER bezeichnen dieses Verfahren als "Methode der Wahl", beide Autoren betonen den Vorteil der guten Steuerbarkeit, ebenso stellte GRUBER (33) fest, daß mit einer individuell nach Wehentätigkeit dosierten Infusionsbehandlung die niedrigste Nebenwirkungsrate zu erzielen sei.

PONNATH u. Mitarbeiter (78, 79) konnten dagegen (bei 125 Patientinnen mit IUF) die Erfolgsquote von 80% Ausstoßungen innerhalb von 36 Stunden bei alleiniger Sulproston-i.v.-Anwendung (mit einem mittleren Abortintervall von 13,4 Stunden) durch vorheriges PG F₂alpha-Gel-Priming auf 100% und ein mittleres Abortinduktionsintervall von 9,4% Stunden steigern, die Schmerzfrequenz nahm dadurch ab (von 90% auf 62%).

- 4.1.2.2. Während ENDL u. a. (28) keine signifikanten Unterschiede zwischen der i.v.-und i.m.-Anwendung von Sulproston feststellen konnten (mit einem Gesamterfolg von 86,8% innerhalb von 24 Stunden und einer Uterusruptur als schwerwiegendster Komplikation nach diskontinuierlicher i.v.-Behandlung), erzielten GETHMANN u. a. (31) den besten Erfolg mit der i.m.-Injektion (in 96% Ausstoßung innerhalb von 36 Stunden, mittlere Abortdauer 13 Stunden) vor der Infusionsbehandlung (90% Erfolg bei durchschnittlich 10 Stunden Abortdauer) und der extraamnialen Instillation (93% Ausstoßungen, mittlere Dauer von 14 Stunden).

Auch die Nebenwirkungen waren bei der intramuskulären Applikation (31% Schmerzen, 14% gastrointestinalen Störungen) geringer als bei der i.v.-Gabe (48% Schmerzen, 40% gastrointestinale Störungen und 1 Schockfall) und der extraamnialen Applikation (42,4% Schmerzen, 23% gastrointestinale Störungen, 1 Schockfall und zwei mal Dyspnoe). Ebenso berichtet BRABEC (6,8) von guten Erfahrungen mit der i.m.-Anwendung (Erfolgsraten von 96% innerhalb von 24 Stunden), wobei er auf die Steuerbarkeit durch wiederholte kleine i.m.-Dosen hinweist und dabei - ebenso wie GRUBER (33) - eine annähernd gleiche Wirksamkeit von Einzeldosen von 250 µg bzw. 500 µg feststellt.

SCHMIDT u. a. (90) konnten - bei insgesamt 74 Patientinnen - den Erfolg der alleinigen i.m. - Anwendung (94% Ausstoßung innerhalb von 36 Stunden, nach einer mittleren Abortdauer von 15,9 Stunden) wiederum verbessern durch vorheriges Priming (mit PG F₂alpha-Gel intrazervikal, es stießen nun alle Patientinnen innerhalb von 20 Stunden aus, nach einer durchschnittlichen Dauer von 8,4 Stunden). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wurde dadurch zwar erhöht (von 35 auf 65%), aber die alleinige i.m.-Anwendung hatte eine komplette Uterusruptur als schwerwiegendste Komplikation zur Folge.

- 4.1.2.3. HEINZL u. WINKLER (42) ihrerseits fanden (in 114 Fällen) den besten Erfolg bei extraamnialer Sulprostonapplikation nach i.m.-Priming (in 96,7% Ausstoßung innerhalb von 24 Stunden bei einer mittleren Abortdauer von 10 Stunden 30 Minuten) vor der alleinigen extraamnialen Applikation (91,4% und 12 Stunden 43 min) und der intravenösen Anwendungsweise (85,4% und 12 Stunden). Schmerzen wurden von fast allen Patientinnen angegeben (92,1% benötigten Analgetika), sonstige Nebenwirkungen traten in einem Drittel der Fälle auf, v. a. Übelkeit und Erbrechen (bei 41,6% nach Sulproston i.v., 28,5% bei der extraamnialen Anwendung alleine und 22,5 nach i.m.-Priming). Komplikationen traten nicht auf, in 1 Fall kam es zur Aszension (nach der i.v.-Anwendung).

- 4.1.2.4. Die Bedeutung eines (lokalen oder intramuskulären) Primings vor der eigentlichen Abortinduktion wird von vielen Autoren betont, durch die hierdurch erzielte schonende Eröffnung des Muttermundes könnten Zervixverletzungen vermieden werden (vgl. 90, 42,78,79,84).

- 4.1.2.5. Schließlich wurde die von uns beobachtete bessere Prostaglandinwirkung sowohl bei den Multigravidae (vgl. Tabelle 19 - 21, Abb.10) als auch bei gestörter Schwangerschaft (vgl. Tabelle 23 - 25, Abb. 13) von den meisten anderen Autoren bestätigt (vgl. 31, 42, 95, 97). Dagegen fand HEINZL (43) bei Aborteinleitung in 141 Fällen mit PGE₂- und F₂alpha-Gel keine signifikanten Unterschiede zwischen Primigravidae und Multigravidae zum einen und zwischen intakter und gestörter Schwangerschaft andererseits.

- 4.1.3. So ist zusammenfassend zu sagen, daß die systemische Sulproston-anwendung wegen ihrer hohen Effektivität und großen Sicherheit heute als Methode der Wahl für den Schwangerschaftsabbruch jenseits des ersten Trimenons anzusehen ist. Bei annähernd gleich hoher Effektivität besitzt die i.m.-Applikation den Vorteil etwas geringerer systemischer Nebenwirkungen, die i.v.-Infusion den der besseren Steuerbarkeit, wodurch sich anscheinend die Gefahr von Zervixrissen verringern läßt.

4.2. Intraamniale PG- Anwendung

4.2.1. Besprechung der eigenen Ergebnisse

- 4.2.1.1. Auch die intraamniale Anwendung von PG $F_2\alpha$ hatte in 66 von 67 Fällen zum Erfolg geführt, das entspricht einer Versagerquote von 1,5%. Bei 83,6% der Patientinnen konnte die Schwangerschaft nach der ersten intraamnialen Applikation beendet werden, davon allerdings nur bei 37,5% innerhalb von 12 Stunden und 71,4% innerhalb von 24 Stunden, auch die Abortinduktionsintervalle waren länger als beim Sulproston (18 Stunden 45 min im Mittel) und der Großteil der Aborte inkomplett (siehe Tabelle 15).

Weniger erfolgreich war die intraamniale Anwendung von PG E_2 , das nur bei 7 von 19 Patientinnen (entsprechend 37,8%) nach der ersten Instillation zum Erfolg führte; bei 12 Patientinnen mußte die Prostaglandingabe wiederholt werden, in 4 Fällen der Uterus operativ entleert werden, das entspricht einer Versagerquote von 21,1%.

- 4.2.1.2. Auch die Häufigkeit von Nebenwirkungen war bei der intraamnialen Anwendung nicht vermehrt (so 60,7% Schmerzen, 33,9% gastrointestinale Störungen beim PG $F_2\alpha$), bei 5 von insgesamt 86 Fällen kam es zur Aszension (5,8%). Bei einer Patientin kam es allerdings unmittelbar nach der komplikationslos verlaufenen Instillation zu der bereits weiter oben beschriebenen heftigen Reaktion mit flushartiger Gesichtsrötung, krampfartigen Bauchschmerzen, mehrmaligem Erbrechen, Durchfall und Schüttelfrost. Hieraus entwickelte sich jedoch keine lebensbedrohliche Situation für die Patientin, außer Analgetika und Antiemetika war keine besondere Therapie nötig, und nach etwas über 7 Stunden kam es zum Abort.

4.2.2. Vergleich mit Literatur

- 4.2.2.1. Dennoch zeigt dieser Zwischenfall die Möglichkeit von unvorhersehbaren Komplikationen bei der intraamnialen Applikationsweise, hervorgerufen durch versehentliche intravasale Injektion, allergische Reaktion oder auch durch zu schnelle Resorption bei pathologisch veränderten Fruchthüllen (vgl. 80, 37, 109, 33), selbst durch sorgfältige Technik nicht immer vermeidbar.

Von den bis 1981 beschriebenen 10 Todesfällen bei Aborteinleitungen mit Prostaglandinen ereigneten sich auch die 3 Fälle, die in ursächlichen Zusammenhang mit der Prostaglandingabe gebracht werden können, nach PG $F_2\alpha$ intraamniel (66). Bei den Patientinnen war es kurz nach der Prostaglandingabe zum Auftreten von Erbrechen, Atemnot, Bauchkrämpfen, Krampfanfällen und Kollaps gekommen, ähnlich dem von uns oben beschriebenen Zustand.

Nach CATES und GRIMES (1976) errechnet sich für die intraamniotische Applikation von PG F₂alpha eine geschätzte Mortalität von 10,5 auf 100.000 Patientinnen (zum Vergleich für die Anwendung hypertonischer Kochsalzlösung: 17,5 auf 100.000, vgl. 17, 18).

- 4.2.2.2. Laut den POPULATION REPORTS (80) liegt die Effektivität von PG F₂alpha intraamniotisch in den einzelnen Kollektiven zwischen 73,5 bis 100% (bei Abortinduktionsintervallen von 16,2 bis 32,2 Stunden), die Häufigkeit von Übelkeit/ Erbrechen zwischen 22 bis 62%, von Diarrhoe zwischen 0 - 25%, Atmungsprobleme werden - falls überhaupt - in einer Häufigkeit von 2 - 15% angegeben, allerdings meist leichter Natur; bei 5 - 40% der Patientinnen sollen Fieber und/ oder Infektionen aufgetreten sein und bei 0 - 8% Zervixverletzungen.
- 4.2.2.3. Ernsthafte respiratorische oder kardiovaskuläre Komplikationen werden in den POPULATION REPORTS in weniger als 0,5% aller Fälle angegeben. WALTHER u. a. (109) berichten von den oben beschriebenen massiven Reaktionen nach intraamniotischer Injektion von PG F₂alpha - unter Bezugnahme auf andere Autoren - in 2 von 133 bzw. 4 von 110 Fällen. HALLER und KUBLI (37) schätzen die Häufigkeit von "lebensbedrohlichen Komplikationen" (nicht näher definiert) bei prostaglandininduzierten Aborten im II. Trimenon anhand einer von ihnen 1975 durchgeführten Fragebogenaktion auf knapp 2% (in 6 von 322 Fällen), wobei allerdings je 3 Fälle bei intraamniotischer und bei extraamniotischer Applikation auftraten.

4.2.3. Abschließende Beurteilung

Aufgrund dieses oft beschriebenen Risikos wurde die intraamniotische Anwendung in den letzten Jahren sowohl an unserer Klinik wie auch von anderen Autoren verlassen, zumal sich mit der Einführung des Sulproston genauso effektive, dabei aber risikoärmere Wege aufboten.

4.3. Extraamniotische Applikation

Auch von der extraamniotischen Applikation wird heute eher abgeraten. Von uns nur in 4 Fällen angewendet, war sie früher doch eine recht verbreitete Methode zur Abortinduktion im II. Trimenon (vgl. 20, 43, 69, 70), die in den POPULATION REPORTS (80) hinsichtlich Effektivität und Häufigkeit von Nebenwirkungen und Komplikationen der intraamniotischen Applikation gleichgestellt wird (mit Erfolgsraten von 80 bis 100%, mittleren Abortinduktionsintervallen von 11,3 bis 24 Stunden, Übelkeit/ Erbrechen in 18 - 45%, Fieber und/ oder Infektion in 0-28% und Zervixläsionen in 1,6% der Fälle).

Mehrfach wird auf höhere Infektionsgefährdung bei dieser Methode hingewiesen (54, 95, 80, 37, 6, 109), Angaben über deren Häufigkeit sind jedoch kaum vorhanden. Hinzu kommt, daß CATES und GRIMES für die intraamniotische ebenso wie für die extraamniotische Applikation zwischen 13. bis 17. Schwangerschaftswoche im Vergleich zur Dilatation und Entleerung ein höheres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko festgestellt haben (16).

So ist kaum noch neuere Literatur über diese Methoden vorhanden, einzig SCHMIDT u. a. (92, 93) berichten in einer Arbeit von 1981 über die vergleichende Anwendung von PG F₂alpha intraamnial, extraamnial, intrazervikal und PG E₂ intrazervikal zur Abort-induktion bei insgesamt 115 Patientinnen im II. oder III. Trimenon. Sie erzielten die besten Ergebnisse bei der intrazervikalen Applikation von PG E₂ (mit mittleren Abortinduktionsintervallen von 18,4 Stunden gegenüber 20 Stunden bei extraamnialer und 24,5 Stunden bei intraamnialer Anwendung von PG F₂alpha) und hatten hier auch deutlich weniger und nicht so schwerwiegende Nebenwirkungen wie bei extraamnialer und vor allem intraamnialer Applikation (hier 2 mal Kollaps und 1 mal Bronchospasmus). Auf diese beiden Anwendungsmethoden sollte nach Meinung der Autoren verzichtet werden.

4.4. Zur systemischen Anwendung von natürlichen Prostaglandinen

Ähnlich verhält es sich mit der systemischen (i. v.) Gabe der Primärprostaglandine, von uns in nur 16 Fällen mit mäßigem Erfolg angewendet (s. III/2.1., Versagerquote von 18,8%). Wegen der damit verbundenen höchsten Frequenz an systemischen Nebenwirkungen kann diese Methode seit etwa zehn Jahren als weitgehend verlassen gelten (95, 80, 37, 81). So berichten z. B. WIQVIST (115), WALTHER u. a. (109) oder KEPP (54) von Übelkeit, Erbrechen und anderen Nebenwirkungen bei fast allen ihren Patientinnen. Zu ernsthaften Komplikationen kam es aber aufgrund der guten Steuerbarkeit kaum.

5. Versuch eines Vergleichs der Komplikationshäufigkeit bei konventionellen Abbruchmethoden und bei Prostaglandinanwendung

5.1. I. Trimenon

Alle 468 Patientinnen, die während der Jahre 1973 - 84 an unserer Klinik zum Zwecke eines Schwangerschaftsabbruchs im I. Trimenon mit Prostaglandinen vorbehandelt wurden, überstanden sowohl die Prostaglandinanwendung als auch den anschließenden operativen Eingriff ohne ernsthafte Komplikationen. Keine der vom Operateur als "vermehrt" eingestuften Blutungen machte eine Transfusion nötig; postoperativ kam es lediglich bei zwei Patientinnen zu einem kurzfristigen Kreislaufkollaps (0,4 %), der sich durch einfache Infusionsbehandlung schnell wieder beheben ließ.

In einem einzigen Fall (0,2 %) kam es zu einem Einreißen der Zervix während der (mühsamen) mechanischen Dilatation; dieser Riß mußte allerdings nicht genäht werden. Eine aufsteigende Infektion entwickelte sich bei insgesamt 14 Patientinnen (3,0%).

Verglichen mit der Gesamtkomplikationsrate aller Eingriffe bis zur 12. Woche (6.0 % , vgl. Tabelle 25 / S.55, nach TIETZE, USA, 1971-75) schneiden somit die Abbrüche nach PG-Vorbehandlung mit 3,6 % etwas besser ab, vor allem aber ließen sich ernsthafte Komplikationen bei allen unseren 468 Patientinnen vermeiden.

5.2. II. und III. Trimenon

Von den 208 Patientinnen, die im zweiten oder dritten Trimenon zum Zweck der Aborteinleitung mit Prostaglandinen behandelt wurden, mußten insgesamt 8 Patientinnen aufgrund starker Blutverluste Transfusionen bekommen (3,8 %). Bei zweien dieser Patientinnen wurde aufgrund eines Schockzustandes nach dem Abort eine intensive Kreislauftherapie notwendig, bei einer weiteren Patientin aus dieser Gruppe zwang ein drohender septischer Schock zu einer raschen operativen Uterusentleerung. Alle 8 Patientinnen erholten sich aber nach entsprechender Therapie gut.

Todesfälle waren mit der Prostaglandinanwendung nicht verbunden, Verletzungen waren selten. Es kam insgesamt zu 4 Zervixrissen

(1,9%), drei dieser Zervixrisse reichten mehrere Zentimeter tief und mußten chirurgisch versorgt werden; im vierten Fall handelte es sich um einen wiedereingerissenen alten Emmettriß (nicht blutend), der nicht genäht werden mußte.

Eine Aszension entwickelte sich bei 8 von 208 Patientinnen (3,8%).

Sonstige Komplikationen traten nicht auf, ebensowenig ergab sich die Notwendigkeit einer ungeplanten Laparatomie.

Die 19 Fälle im dritten Trimenon (alle IUF bzw. Interruptio bei schwersten kindlichen Mißbildungen, meist Anencephali) werden nicht gesondert behandelt, da sie mit 2 Zervixrissen als Komplikationen (darunter der oben erwähnte Emmettriß) weder an der Gesamtkomplikationsrate noch an der Zahl ernster Komplikationen überproportional beteiligt sind.

Somit liegt die Gesamtkomplikationsrate mit 9,6 % weit unter den von TIETZE genannten Zahlen für andere Abbruchmethoden jenseits des I. Trimenons (vgl. Tab. 25). Die Häufigkeit von ernsten Kom-

plikationen liegt in unserem Kollektiv allerdings mit 5,3 % (8 transfusionsbedürftige Blutungen und 3 tieferreichende Zervixrisse) über der von ihm angegebenen Zahl für die intraamniotische Kochsalzapplikation (1,7 %).

Von besonderer Bedeutung in diesem Zusammenhang ist aber, daß sich die von uns genannten Komplikationen stets gut beherrschen ließen (mit Bluttransfusionen bzw. chirurgischer Versorgung der Zervixrisse), während anderen Autoren zufolge gerade im Zusammenhang mit intraamniotischer Kochsalzapplikation besonders schwerwiegende Komplikationen aufgetreten sein sollen, so z.B. massive Verbrauchskoagulopathien, Uterusnekrosen oder schwere Hypernatriämien (vgl. 3, 4, 54, 80, 95).

Die für diese Methode angegebenen Mortalitätsraten liegen mit 15,2 auf 100.000 Fälle (POPULATION REPORTS, USA, 1976, vgl. 80) bzw. 17,5 auf 100.000 (nach CATES u. Mitarb., USA, 1940-74, vgl. 17) sogar noch über der geschätzten Mortalität für die intraamniotische PGF₂-Anwendung (10,5 auf 100.000, vgl. 17, 18, 80).

Das Risiko einer systemischen PG-Applikation wird aber von den verschiedenen Autoren vor allem aufgrund seiner guten Steuerbarkeit übereinstimmend als niedriger beurteilt (37, 66, 95; siehe hierzu auch Punkt 4.2.); genauere Zahlen aus größeren Statistiken liegen uns aber derzeit nicht vor.

Zusammenfassend läßt sich wohl doch die Schlußfolgerung ziehen, daß sich durch die Prostaglandinanwendung (und ganz besonders durch die Verwendung synthetischer Abkömmlinge wie z.B. Sulproston) Abbrüche in allen Schwangerschaftsstadien mit weniger und vor allem weniger schwerwiegenden Komplikationen gestalten lassen.

Doch es gilt nach wie vor, daß es in der Geburtshilfe wenige Situationen gibt, " die risikoreicher sind als eine Aborteinleitung nach der 14. Schwangerschaftswoche. Diese Tatsache darf nicht unbeachtet sein." (HALLER u. KUBLI, 1978, vgl. 37).

Tabelle 25:

Versuch eines Vergleichs der Frühkomplikationen bei konventionellen Abbruchmethoden und bei Prostaglandinanwendung

<u>TIETZE USA 1971 - 75</u> (vgl. 119 / Lit.verz.)	Alle Komplikationen (in %)	Ernste* Komplikationen (in %)
Alle Eingriffe bis zur 12. Woche	6	0,4
Alle Eingriffe ab der 13. Woche	31,3	1,9
Intraamniotische Salzinstillat- tion im II. Trimenon	38,0	1,7
Hysterotomie im II. Trimenon	47,0	13,9
Hysterektomie im II. Trimenon	49,5	13,4
<u>Eigene Ergebnisse 1973-84</u>		
PG-Priming im I. Trime- non (n = 468)	3,6**	0
PG-Abortinduktion im II.und III. Trimenon (n = 208)	9,6***	5,3****
Vgl.: nur im II.Trimenon (n = 189)	9,5	5,3
Vgl.: nur im III.Trimenon (n = 19)	10,5	5,3

* nach den Angaben von TIETZE: Endotoxinschock, Herzstillstand, Lungenembolie; Blutungen, die eine Transfusion erforderlich machten; Verletzungen von Blase, Ureter oder Darm; ungeplante Laparatomie oder Tod

** meist aufsteigende Infektionen; 1 oberflächlicher Zervixriß, 2 kurzfristige Kollapszustände nach dem Abort

*** Blutungen, die eine Transfusion nötig machten oder zu einer deutlichen Kreislaufreaktion führten; Zervixrisse; aufsteigende Infektionen

**** 8 transfusionsbedürftige Blutungen, (einschließlich dreier Schockzustände) und 3 tieferreichende Zervixrisse, die genäht werden mußten

6. Überblick über sonstige Anwendungsmöglichkeiten
der (natürlichen) Prostaglandine

Heute werden die Nativ-Prostaglandine, falls überhaupt, nur noch lokal (vorwiegend intrazervikal oder intravaginal), zur Geburtseinleitung oder zur postpartalen Atonieprophylaxe bzw. -therapie verwendet.

- 6.1. Von erfolgreichen Aborteinleitungen mit lokaler PG-Anwendung berichten z. B. MACKENZIE u. a. (72), RATH u. a. (84, mit Prostaglandinen intrazervikal und extraamnial) oder SOUTHERN u. a. (104, mit PG E₂-Vaginalzäpfchen in 97% erfolgreiche Aborte bei insgesamt 709 Frauen mit IUF/ Missed Abortion). Die Nebenwirkungen waren vor allem bei intravaginaler Anwendung doch noch beträchtlich; so geben SOUTHERN u. a. in 56,4% der Fälle Erbrechen an, in 42,7% Diarrhoe, 21,9% Schüttelfrost, 11% Kopfschmerzen; zu Komplikationen durch die Prostaglandinanwendung oder Verletzungen der Gebärmutter kam es nicht. Ähnlich hohe Zahlen stammen aus den POPULATION REPORTS (80).
- 6.2. Auch zur Geburtseinleitung machten die meisten Autoren keine guten Erfahrungen mit systemischer (i. v.) Anwendung (vgl. 32, 63, 24), obwohl keine stärkeren mütterlichen Nebenwirkungen auftraten, da die benötigte PG-Dosis gegen Ende der Schwangerschaft um das 10 - 20fache geringer ist (vgl. 54, 57, 37, 110). Die orale Einleitung mit PG E₂-Tabletten wird kontrovers beurteilt (vgl. 26, 23, 40), dagegen sind sich andere Autoren (35, 32, 74, 13, 91, 21, 49, 110) einig über die Vorteile der lokalen (intravaginalen oder intrazervikalen) Geburtseinleitung mit PG E₂ oder F₂alpha. Diese erwies sich als effektiver als die (alleinige) Oxytocineinleitung (vgl. 32, 13, 91, 110) bei gleich gutem kindlichen und mütterlichen Befinden. GOESCHEN u. SALING (32) fanden sogar eine deutlich geringere kindliche und mütterliche Beeinträchtigung in der PG-Gruppe (bei insgesamt fast 350 Patientinnen). Manche Autoren beschreiben zudem kürzere Geburtsdauern und eine ~~niedere~~ Sectiofrequenz (49/ im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe und 32/ im Vergleich zum Oxytocin).
- 6.3. Schließlich liegen noch positive Berichte vor über die anscheinend sehr effektive Anwendung von Primärprostaglandinen (und auch Sulproston) zur Behandlung von atonischen Nachblutungen. Die Wirkung ist so zuverlässig, daß sich nur noch selten die Notwendigkeit zur Uterusexstirpation ergibt (vgl. 105, 118, 89, 58).

Durch die Anwendung von Prostaglandinen konnten Schwangerschaftsabbrüche in allen Schwangerschaftsstadien wesentlich sicherer und zugleich effektiver gestaltet werden.

Ein (lokales oder intramuskuläres) Priming vor der instrumentellen Ausräumung der Gebärmutter im ersten Trimenon verringert durch die Erweichung und Öffnung des Muttermundes die Gefahr von Verletzungen durch den operativen Eingriff; das Risiko einer Zervixinsuffizienz in späteren Schwangerschaften kann dadurch deutlich vermindert werden.

Für Schwangerschaftsabbrüche jenseits des ersten Trimenons gab es vor der Einführung der Prostaglandine keine vergleichbare Alternative. Die bis dahin gebräuchlichen Methoden waren entweder mit hohen Risiken belastet (hypertones NaCl) oder nicht effektiv genug (Harnstoff, Rivanol).

An der Gynäkologisch-Geburtshilflichen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München -Harlaching wurden während der Jahre 1973 - 1984 unter der Leitung von Prof.Dr.med G.Döring insgesamt 676 Patientinnen mit Prostaglandinen behandelt, einmal mit einer Indikation zum Abbruch einer intakten Schwangerschaft (in 594 Fällen), in weiteren 82 Fällen bei gestörter Schwangerschaft.

Die Patientinnen im ersten Trimenon erhielten am Abend vor der geplanten instrumentellen Uterusentleerung entweder ein lokales Priming mit 5mg-PGF₂alpha-Gel (in 72 Fällen) bzw. 0,1mg-Sulproston-Gel (in 200 Fällen), oder sie bekamen 0,5 mg Sulproston intramuskulär injiziert (in 196 Fällen). Zur Aborteinleitung (189 Fälle im II.Trim., 19 Fälle im III.Trim.) wurde einmal Sulproston i.m. verwendet (Einzel-dosis 0,5 mg, bei Bedarf wiederholt, in insgesamt 29 Fällen) oder als i.v.-Infusion gegeben (1,5 mg Sulproston in 375 NaCl über 6 Stunden, so bei 73 Patientinnen). Weiter wurden in den ersten Jahren Primärprostaglandine verwendet, so bei 67 Patientinnen PGF₂alpha intraamnial (in einer Dosierung von 40 mg), bei 19 Patientinnen PGE₂ intraamnial (10 mg), in 16 Fällen PGF₂alpha i.v. (25 mg) und in 4 Fällen extraamnial (5 mg).

Beim Priming zeigte sich ein deutlicher Weichmachereffekt an der Zervix bei allen drei Methoden, wobei sich das Sulproston i.m. mit gutem bis sehr gutem Erfolg in 77,9% aller Fälle (Zervixöffnung von Hegar 6 und mehr bzw. Ausstoßung) als Überlegen erwies. Es folgen die intrazervikale Gelanwendung von PG F₂alpha mit guter bis sehr guter Zervixwirkung in 75% der Fälle und das Sulproston-Gel mit 62,1%. Nebenwirkungen waren nicht häufig und nie schwerwiegend; hier schnitt das Sulproston-Gel am besten ab mit nur 16% Nebenwirkungen (davon 10,5% Schmerzen und 3% gastrointestinale Störungen), vor dem PGF₂alpha-Gel (insgesamt 27,8% Nebenwirkungen, 13,9% Schmerzen, 6,9% gastrointestinale Probleme) und der i.m.-Anwendung von Sulproston (insgesamt 33,7% Nebenwirkungen, 18,4% Schmerzen, 5,6% gastrointestinale Störungen).

In einem Fall kam es während der mechanischen Dilatation (nach Sulproston-Gel-Priming) zu einem kleinen Einriß der Zervix, der jedoch nicht genäht werden mußte. Die Aszensionsrate betrug für alle Eingriffe im ersten Trimenon 3,0%; sie war nach Sulproston-Gel-Priming mit 2,5% gegenüber der i.m.-Anwendung (2,6%) nicht erhöht. Die Gesamtkomplikationsrate betrug so einschließlich zweier kurzfristiger Kollapszustände für das I. Trimenon 3,6%; ernste Komplikationen traten nicht auf.

Bei der Aborteinleitung konnte bei 197 von 208 Patientinnen die Schwangerschaft auf medikamentösem Weg beendet werden, das entspricht einer Gesamterfolgsrate von 94,7%. In den übrigen 11 Fällen war zumindest der Zervixstatus so weit fortgeschritten, daß die Schwangerschaft bis auf eine Ausnahme von vaginal her beendet werden konnte. Die besten Erfolge wurden mit der Sulproston-i.v.-Infusion erzielt; so kam es hier bei 86,3% der Patientinnen bereits nach der ersten PG-Anwendung zur Ausstoßung, davon bei 58,7% innerhalb von 12 Stunden und 81% innerhalb von 24 Stunden, bei einem mittleren Abortinduktionsintervall (AII) von 14h 40min. Zu einem ähnlich guten Ergebnis führte die i.m.-Injektion von Sulproston (55,2% Ausstoßungen innerhalb von 12 Stunden und 75,9% innerhalb von 24 Stunden, bei einem mittleren AII von 14h 30min). Es folgt die intraamniale Anwendung von PGF₂alpha mit 83,6% erfolgreichen Schwangerschaftsbeendigungen nach der ersten PG-Applikation, davon allerdings nur 37,5% innerhalb von 12 Stunden und 71,4% innerhalb von 24 Stunden, das mittlere AII ist entsprechend länger (18h 45min). Als weniger effektiv erwiesen sich an unserer Klinik die intravenöse und extraamniale PGF₂alpha- und die intraamniale PGE₂-Anwendung, weshalb diese Methoden nach den ersten Versuchen aufgegeben wurden.

Nebenwirkungen der PG-Aborteinleitung traten bei fast allen unseren Patientinnen auf. Zwar waren subjektiv unangenehme, aber ungefährliche Nebenwirkungen am häufigsten nach der Sulproston-i.v.-Behandlung (79,4% Schmerzen und 79,4% sonstige Nebenwirkungen, vor allem gastro-intestinaler Art), gegenüber 60,7% Schmerzen und 67,9% sonstigen Nebenwirkungen beim PGF₂alpha intraamnial und nur 48,3% Schmerzen und 62,1% sonstigen Nebenwirkungen beim Sulproston i.m.. Unmittelbar nach der intraamnialen Applikation von PGF₂alpha kam es bei einer Patientin zu einer heftigen Reaktion mit Schüttelfrost, Flush und Brechdurchfällen, die jedoch keine besondere Therapie erforderlich machten. Nach Sulproston-i.v.-Gabe kam es einmal zu einer uterinen Dauerkontraktion, die auf die intermittierende Tokolyse gut ansprach.

Bei der ansonsten verträglicheren i.m.-Applikation ist dagegen anscheinend die Häufigkeit von Zervixrissen vermehrt (in 3 von 29 Fällen), während sonst nur noch ein weiterer Zervixriß (nach Sulproston i.v.) zu verzeichnen war. Weitere Komplikationen waren 8 transfusionsbedürftige Blutungen und 8 Aszensionen; sonstige Komplikationen traten nicht auf, die Notwendigkeit einer Laparatomie ergab sich in keinem Fall. Zu Todesfällen im Zusammenhang mit PG-induzierten Aborten kam es nicht. Die Gesamtkomplikationsrate betrug somit im II. und III. Trimenon 9,6%, die Häufigkeit ernster Komplikationen 5,3% (die erwähnten 8 transfusionsbedürftigen Blutungen und die 3 Zervixrisse, die genäht werden mußten).

Verglichen mit konventionellen Abbruchmethoden, läßt sich durch die Verwendung von Prostaglandinen eine deutliche Reduktion der Häufigkeit und auch des Schweregrads der Komplikationen erzielen.

Der Erfolg der PG-Aborteinleitung war sowohl bei den Multigravidae als auch bei gestörter Schwangerschaft deutlich besser als bei den Primigravidae und intakter Schwangerschaft; eine Tendenz, die sich trotz der geringen Fallzahlen auch schon beim Priming abgezeichnet hatte. Zudem war bei den Multigravidae die Häufigkeit von Nebenwirkungen (bei der Aborteinleitung) vermindert.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß durch die Anwendung von Prostaglandinen, die auch in der Physiologie und Pathophysiologie von Geburts- und Abortvorgängen eine zentrale Stellung einnehmen, eine effektive und schonende Schwangerschaftsbeendigung in allen Stadien ermöglicht wird. Im ersten Trimenon zeichnet sich das Sulproston-i.m.-Priming

durch seine hohe Effektivität aus, das (PGF₂alpha- und Sulproston-) Gel-Priming dagegen durch gute Verträglichkeit. Die Effektivität der Sulproston-Gel-Anwendung ließe sich evtl. noch durch Verringerung der Gelmenge (von bisher 5 ml) und damit des Rücklaufs verbessern. Bei der Aborteinleitung im II. und III. Trimenon zeigten sich eindeutig die Vorteile der systemischen (i.v. und i.m.) Applikation von Sulproston, die bei der höchsten Erfolgsrate zugleich die sicherste Methode darstellt. Durch kontinuierliche i.v.-Infusion läßt sich anscheinend (im Vergleich zur i.m.-Applikation) zudem die Häufigkeit von Zervixrissen vermindern.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. G. Döring für die Überlassung des Themas, die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik sowie für die Durchsicht und Besprechung der Arbeit.

Des weiteren möchte ich mich bei dem an der Klinik tätigen Oberarzt Dr. med. H.B. Schmitt bedanken, der mir bei der Auswertung der Unterlagen jederzeit mit Rat zur Seite stand.

Lebenslauf:

Name:	Lydia Olbrich
Geburtsdatum:	1. September 1959
Geburtsort:	Dorfen (Kreis Erding)
Eltern:	Franz Olbrich, Beamter Rosa Olbrich, Schneiderin
Familienstand:	ledig
Schul Ausbildung:	1966 - 1970 Grundschule Dorfen 1970 - 1979 Gymnasium Erding Abitur: Juni 1979
Studium der Medizin:	1979 - 1985 Ludwig-Maximilians-Univer- sität München 1985 - 1987 Friedrich-Alexander-Univer- sität Erlangen
Ärztliche Prüfung :	Dritter Abschnitt und Approbation voraussichtlich Mai 1987

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S :

- 1 Ackermann, R.H., G.Hoffmann: Unveresterte freie Fettsäuren und Prostaglandinpräkursoren i.S. unter der Geburt. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H.Hepp u. B.Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S.72-76
- 2 Bader, H.: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Edition Medizin, Weinheim-Deerfield Beach, Florida-Basel, 1982, S.143-148
- 3 Beller, F.K., M.Rosenberg, M.Kolker, G.Douglas: Consumptive coagulopathy associated with intraamniotic infusion with hypertonic salt. Am. J. Obstet. Gynecol. 112 (1972) 534
- 4 Beller, F.K: Prostaglandine und Gerinnung. In: Prostagl. in Geburtsh. und Gynäkologie. Hamburger Prostaglandingespräche 1973, hrsg. v. Upjohn GmbH, Heppenheim, 1974, S.78-80
- 5 Berle, P., D.Hölzel: Intrazervikale Prostaglandin - F_2 alpha - Applikation zum Schwangerschaftsabbruch. In: Prostagl. in Gynäk. u. Geburtsh., hrsg. v. H.Hepp u. B.Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S.244-246
- 6 Brabec, W., O.Dapunt: Intramuskuläre Anwendung von Sulproston bei missed abortion und intrauterinen Fruchttod im 2. und 3. Trimenon. Prostagl. in Gynäk. u. Geburtsh., hrsg. v. H.Hepp u. B.Schüßler, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, S.255-259
- 7 Brabec, W.: Vergleich der tokolytischen Wirksamkeit von Hexoprenalin und Ritodrin bei prostaglandininduzierten Wehen. Gynäkol. Rundsch. (Suppl.2) 20 (1980) 230-234
- 8 Brabec W., O.Dapunt, A.Bichler: Unsere klinischen Erfahrungen mit Sulproston. Wien. Klin. Wschr. 93 (1981) 193
- 9 Bräutigam, H.H., W.Warneke: Zur Häufigkeit von Spätkomplikationen des legalen Schwangerschaftsabbruches in der Bundesrepublik Deutschland. Z. Geburtsh. Perinat. 185 (1981) 193
- 10 Breckwoldt, M., H.P.Zahradnik, Th.Bauknecht: Zur Bedeutung der Prostaglandine in der Gynäkologie. In: Prostagl. in Gynäk. u. Geburtsh., hrsg. v. H.Hepp u. B.Schüßler, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, S.144-151
- 11 Briel, R.C., Th.Lippert: Plasmahalbwertszeit von intramuskulär injiziertem Sulproston bei Schwangerschaftstermination im 2. Trimenon. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H.Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, S.244-246
- 12 Brügger, D., E.Dreher: Präoperative Zervixdilatation beim Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimenon mittels 9-Deoxo-16,16-Dimethyl-9-Methylen-Prostaglandin- E_2 . Geburtsh. u. Frauenheilk. 45 (1985) 567-569
- 13 Bung, P., S.Baer, D.Djahanschahi, R.Huch, A.Huch, J.F.Huber, Ph.Extermann, F.Beguín, J.F.Delaloye, M.Germond, H.Bossart, P.de Grandi, A.Pfister, A.Ehrsam, U.Haller: Multizentrische Erfahrungen bei intrazervikaler Applikation eines neuen PG E_2 -Gels bei Geburtseinleitung. Geburtsh. u. Frauenheilk. 46 (1986) 93-97

- 14 Burt,R.L., E.D.Connor, J.W.F.Davidson: Hypokalemia and cardiac arrhythmia associated with prostaglandin-induced abortion. *Obstet. Gynecol. (Suppl.1)* 50 (1977) 45
- 15 Cates,W.Jr., K.F.Schulz, D.A.Grimes: The risks associated with teenage abortion. *N. Engl. J. Med.* 309 (1983) 621-624
- 16 Cates, W.Jr., D.A.Grimes: Morbidity and mortality of abortion in the United States. In: Hodgen,J.E. (ed), *Abortion and sterilization*, Academic Press, London, 1981, p.155
- 17 Cates,W.Jr., R.W.Rochat,J.S.Smith,C.W,Tyler: Trends in national abortion mortality, United States, 1940-1974: Implications for prevention of future abortion deaths. In: *Advanc. Plann. Parenth.* 11 (1976) 106
- 18 Cates, W.Jr., D.A.Grimes, R.J.Haber, C.W.Tyler: Abortion deaths associated with the use of Prostaglandin $F_2\alpha$. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 127 (1977) 219
- 19 Cornely, M.: Zum Problem der Hemmung prostaglandininduzierter Wehentätigkeit: Untersuchungen an Isolierten Myometriumstreifen. In: *Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh.*, hrsg. v. H.Hepp u. B.Schüßler, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, S.27-32
- 20 Craft,J., J.Evans, L.Richfield, J.Yovich: Extraamniotic prostaglandin E_2 in gel for induced abortion. In: *Pregnancy Termination, Procedures, Safety and New Developments*. Harper&Row 1979
- 21 Denmark,N.:Prostaglandin- E_2 Gel zur Cervixreifung. In: *Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh.*, hrsg. v. H.Hepp u. B.Schüßler, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, S.137-140
- 22 Domschke,S., W.Domschke: Prostaglandine zwischen Forschung und Praxis. *Dt. Ärzteblatt*, 27 (1978) 1595-1600
- 23 Dreher,E., F.X.Jann, U.Badertscher: Geburtseinleitung mit Prostaglandin- E_2 -Tabletten. In: *Prostaglandine in Gynäkol. u. Geburtsh.*, hrsg. v. H. Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S.118-124
- 24 Dudenhausen,J.W., C.Schmiedel, K.Goeschen: Erfahrungen mit der intravenösen Geburtseinleitung mit Prostaglandin $F_2\alpha$. In: *Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh.*, hrsg v. H. Hepp u. B.Schüßler, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, S.101-104
- 25 Edström,K.G.B.: Early complications and late sequelae of induced abortion. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 52 (1975) 123
- 26 Elder, M.: Induction of Labour with Prostaglandins at Term Pregnancy. In: *Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh.*, hrsg. v. H.Hepp u. B.Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S.94-100
- 27 Elger,W.:Tierexperimentelle Aspekte antifertil wirksamer Prostaglandine und deren Reproduzierbarkeit beim Menschen. In: *Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh.*, hrsg. v. H.Hepp u. B.Schüßler, Springer, 1981, S.41-51
- 28 Endl,J., J.Schmidt, A.Schröck, S.Tatschl, C.Hellmich, A.Horvath, K. Baumgarten: Ergebnisse bei der Abortinduktion mit Sulproston (Interruptio und missed abortion). In: *Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh.*, hrsg. v. H.Hepp u. B.Schüßler, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, S.217-220
- 29 Fehrmann,H., B.Prätorius: The cervix-ripening effect of the prostaglandin E analogue sulprostone, before vacuum aspiration in first trimester pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 113 (1983) 141

- 30 Fitzpatrick, R.J.: Dilatation of the uterine cervix. Ciba Found. Symp. 47 (1977) 31
- 31 Gethmann, U., B. Schulz, H. Hoppen, F. Lehmann: Anwendung von Sulproston zur Abortio im 2. Trimenon. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H. Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, S. 224-229
- 32 Goeschen, U., E. Saling: Induktion der Zervixreife mit Oxytocin - versus PGF₂alpha-Infusion versus PGE₂-Gel intrazervikal bei Risikoschwangeren mit unreifer Zervix. Geburtsh. u. Frauenheilk. 42 (1982) 810-818
- 33 Gruber, W.: Prostaglandine bei intrauterinem Fruchttod. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H. Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, S. 241-243
- 34 Grünberger, W., P. Riss: Isthmozervikale Insuffizienz nach vorangegangener Zervixdilatation und Kürettage. Wien. Med. Wschr. 14 (1979) 390
- 35 Grünberger, W.: Die Prostaglandinkappe - eine neue Form der Geburtseinleitung. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H. Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S. 129-133
- 36 Haensel, W., H.-M. Dengler, P. Stockhammer: Vorzüge der transzervikalen extraamnialen Rivanolinstillation bei der Interruptio. Geburtsh. u. Frauenheilk. 37 (1977) 1050
- 37 Haller, U., F. Kubli: Klinische Nebenwirkungen und Komplikationen der Prostaglandine. Gynäkologe 11 (1978) 39-44
- 38 Handrock, Ch.: Vorbereitung der Cervix zum Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimenon durch intramurale Gabe von Sulproston (Nalador). In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H. Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S. 230-232
- 39 Harlap, S., P. H. Shiono, S. Ramcharan, M. Berendes, F. Pellegrin: A prospective study of spontaneous fetal losses after induced abortion. N. Engl. J. Med. 301 (1979) 677
- 40 Hartz, Th., K. H. Breuker, H. J. Künzig, A. Bolte: Vergleichende Untersuchungen zur Geburtsinduktion mit Prostaglandin E₂ oral und Oxytocin intravenös. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh. hrsg. v. H. Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S. 125-128
- 41 Heinzl, S., J. Andor: Preoperative administration of prostaglandin to avoid dilatation induced damage in first trimester pregnancy terminations. Gynecol. Obstet. Invest. 12 (1981) 29
- 42 Heinzl S., Ch. Winkler: Aborteinleitungen im II. und III. Trimenon mit Sulproston. Geburtsh. u. Frauenheilk. 41 (1981) 231-236
- 43 Heinzl, S.: Aborteinleitung im zweiten Trimenon mit Prostaglandin-Gel. Geburtsh. u. Frauenheilk. 36 (1978) 220-226
- 44 Heinzl S., Ch. Winkler, F. Allemann: Sulproston zum cervical priming beim Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimenon. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H. Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S. 221-223
- 45 Hillier, K., J. Z. MacKenzie: Experiences and advances in the use of prostaglandins in obstetrics and gynaecology in the United Kingdom. In: Obstetric and Gynaecological Uses of Prostaglandins; hrsg. v. Karim, S. M. M., MTP Press, Lancaster, 1976

- 46 Hogue, C.J.R., W.Jr.Cates, C.Tietze: The effects of induced abortion on subsequent reproduction. *Epidemiol. Rev.* 4 (1982) 66-94
- 47 Husslein, P., W.Grünberger, E.Kofler: Prostaglandine in der Geburtshilfe. *Münchn. Med. Wschr.* 125 (1983) 648-650
- 48 Husslein, P.: Die physiologische Bedeutung der Prostaglandine für den Geburtsmechanismus beim Menschen. *Wien. Klin. Wschr.* 20 (1982) 542
- 49 Husslein, P., Ch.Egarter, P.Sevela, H.Genger, H.Salzer, E.Kofler: Geburts-einleitung mit 3mg Prostaglandin - Vaginaltabletten. Eine Renaissance der programmierten Geburt? *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 46 (1986) 83-87
- 50 Jerve, F., P.Fylling: Sulprostone for preoperative cervical dilatation in primigravidae scheduled for late first trimester termination of pregnancy. *Arch. Gynecol.* 233 (1983) 199
- 51 Karim, S.M.M., et al.: Induction of labour with prostaglandin $F_2\alpha$. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth* 76 (1969) 769
- 52 Karim, S.M.M.: Prostaglandins and reproduction. MTP Press Ltd, Lancaster, 1975
- 53 Karim, S.M.M., et al.: Oral administration of PG $F_2\alpha$ for the induction and acceleration of labour. *J. Reprod. Med.* 9 (1972) 346
- 54 Kepp, R.: Methoden des künstlichen Schwangerschaftsabbruchs unter besonderer Berücksichtigung der Anwendung von Prostaglandinen. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 36 (1976) 700-705
- 55 Knabe, H., F.Lehmann: Abortinduktion mit Prostaglandin $F_2\alpha$. *Fortschr. Med.* 96 (1978) 360
- 56 Knörr, K., H.Knörr-Gärtner, F.K.Beller, Ch.Lauritzen: Lehrbuch der Geburtshilfe und Gynäkologie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2. Auflage 1982, S.304-305
- 57 Knörr, K., H.Knörr-Gärtner, F.K.Beller, Ch.Lauritzen: Lehrbuch der Geburtshilfe und Gynäkologie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2. Auflage 1982, S.233-234
- 58 Knörr, K., H.Knörr-Gärtner, F.K.Beller, Ch.Lauritzen: Lehrbuch der Geburtshilfe und Gynäkologie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2. Auflage 1982, S.404
- 59 Kotasek, A., Z.Pelak: Abortinduktion mit 15S-15-Methyl-Prostaglandin $F_2\alpha$. *Extr. gynaec.* 3 (1979) 473-479
- 60 Kühnle, H., P.Grande, W.Kuhn: Vermeidung dilatationsbedingter Komplikationen beim Schwangerschaftsabbruch durch intrazervikale Applikation eines prostaglandinhaltigen Gels. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 37 (1977) 675
- 61 Lehfeldt, H.: Komplikationsraten und Organisation nach Legalisierung der Schwangerschaftsunterbrechungen. im Staate New York. In: Beller, F.K., H.-D.Böttcher (Hrsg.), *Moderne Kontrazeption*, Thieme, Stuttgart, 1975, S.97
- 62 Lehmann, F.: Die Rolle der Prostaglandine in der Reproduktion: Mögliche Mitwirkung bei der Ovulation. In: *Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh.*, hrsg. v. H.Hepp u. B.Schüßler, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, S.7-18
- 63 Lichtenegger, W.: Prostaglandin E_2 i.v. versus Oxytocin. In: *Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh.*, hrsg. v. H.Hepp u. B.Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S.105-109

- 64 Liggins,G.: Initiation of parturition. Br. Med. Bull. 35 (1979) 145-150
- 65 Liggins,G., S.A.Grieves: Possible role for prostaglandin F₂alpha in parturition in sheep. Nature 232 (1971) 629-631
- 66 Lippert,T.H.: Nebenwirkungen und Komplikationen der Prostaglandin - anwendung. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H.Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, S.19-26
- 67 Lippert,T.H.: Die Prostaglandine in der reproduktiven Physiologie. Klin. Wochenschr. 55 (1977) 512-524
- 68 Lippert,T.H.: Über die Bedeutung der Prostaglandine und anderer Eicosanoide für Physiologie und Pathophysiologie der Schwangerschaft. Geburtsh. u. Frauenheilk. 46 (1986) 71-82
- 69 Lippert,T.H., A.Lüthi: Induction of Labour with Prostaglandin E₂Gel in Cases of intrauterine fetal Death. Prostaglandins, Vol.15 No.3 (1978) 533-542
- 70 Lippert,T.H., T.Modly: Abortinduktion mit Prostaglandin E₂ und F₂alpha Gel. Gynäk. Rdsch. 14 (1974) 234-235
- 71 Lunow,E., E.Isbruch, B.Hamann: Gynäkologische Frühkomplikationen als Folge legaler Schwangerschaftsunterbrechungen. Zentralbl. Gynaecol. 93 (1971) 49
- 72 MacKenzie,I.Z., A.J.Davies, M.P.Embrey: Fetal death in utero managed with vaginal prostaglandin E₂gel. Brit. Med. J. (1979) 1764-1765
- 73 MacKenzie,I.Z., D.A.MacLean, M.D.Mitchell: Prostaglandins in the human fetal circulation in midtrimester and term pregnancy. Prostaglandins 20 (1980) 649-654
- 74 MacLennan,A.H., R.C.Green: Cervical ripening and induction of labour with intravaginal prostaglandin F₂alpha. Lancet 1 (1979) 117-119
- 75 Mailliot,K.v.: Biochemische Grundlagen der Muttermunderöffnung: Veränderungen im Bindegewebe der Cervix uteri während Schwangerschaft und Geburt. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H.Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S.33-40
- 76 Mickan,H.: Nebenwirkungen der Prostaglandine. Gynäkol. Rdsch. (Suppl.1) 18 (1978) 40
- 77 Neeb,U.: Wirksamkeit und Nebenwirkungen der intrazervikalen Prostaglandin-F₂alpha-Gel-Applikation im I. Trimenon. Geburtsh. u. Frauenheilk. 40 (1980) 901
- 78 Ponnath,H., H.Weitzel, D.Benthin: Vorteile des kombinierten Einsatzes von Minprostin und Sulproston bei der Aborteinleitung im 2. Trimenon und beim toten Kind. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H.Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, S.238-240
- 79 Ponnath,H., H.Weitzel, D.Benthin: Kombiniertes Einsatz von Minprostin und Sulproston bei der Aborteinleitung im II. Trimenon und bei der Geburtseinleitung beim toten Kind im Vergleich zum alleinigen Sulprostoneinsatz. Geburtsh. u. Frauenheilk. 41 (1981) 849
- 80 Population Reports, S.F, No.5, The George Washington University Medical Center, Washington (1976)

- 81 Rabe,T., J.Helk, L.Kiesel, J.Zwick, B.Runnebaum: Anwendung eines neuen Scheidenzäpfchens: Prostaglandin-E-1-Analog Gemeprost zur Zervixreifung vor Schwangerschaftsabbrüchen im ersten Trimester. Geburtsh. u. Frauenheilk. 45 (1985) 393-401
- 82 Rath,W., P.Theobald, H.Kühnle, R.Hilgers, W.Kuhn, L.Weber: Changes in collagen content of the first trimester cervix uteri after treatment with prostaglandin F₂alpha gel. Arch. Gynecol. 231 (1982) 107
- 83 Rath,W., D.Meyer, D.Harder, R.Hilgers, W.Kuhn: Zervixpriming beim Schwangerschaftsabbruch im I. Trimenon mittels intrazervikaler Applikation von Sulproston-Gel. Geburtsh. u. Frauenheilk. 45 (1985) 51-56
- 84 Rath,W., H.Kühnle, P.Theobald: Die Behandlung des intrauterinen Fruchttodes mittels intrazervikaler und extraamniotischer Prostaglandinapplikation. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H.Hepp u. B.Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S. 247-250
- 85 Ritter,St.v., R.Egidi, H.J.U.Schmidt: Konzentration der Prostaglandine A, E und F sowie der Hormone Östriol und HPL im mütterlichen Serum während der komplikationslosen Schwangerschaft und bei Gestose. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H.Hepp u. B.Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S. 69-71
- 86 Ruppig,E., P.Fleischer, W.Schlegel, H.P.G.Schneider: Zum Zusammenhang zwischen Cervixöffnung und cervixständigen Prostaglandinen sub partu. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H.Hepp u. B.Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S. 77-80
- 87 Sandow,J., W.v.Rechenberg, M.Hahn, S.Kille: Experimentelle Prüfung luteolytischer Prostaglandine. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H.Hepp u. B.Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S.52-61
- 88 Schander,K., U.Budde, O.Bellmann: Untersuchungen zum Verhalten der plasmatischen Gerinnung und der Thrombozytenfunktion bei der Abort-induktion mit dem Prostaglandin-E₂-Derivat Sulproston. Arch. Gynecol. 228 (1979) 635
- 89 Schenk,G.: Anwendung von Sulproston in der Nachgeburtsperiode. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H.Hepp u. B.Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S.141-143
- 90 Schmidt,W., D.Rabe, H.J.Hendrik: Abortinduktion im zweiten Schwangerschaftstrimenon. Endozervikale PG-E₂-Gel-Applikation, intramuskuläre Sulprostonapplikation und kombinierte (endozervikale PG-E₂-Gel/intramuskuläre Sulproston) Behandlung. Geburtsh. u. Frauenheilk. 45 (1985) 261-264
- 91 Schmidt,W., G.Widmaier, B.Arabin, S.Ditz, F.Kubli: Die Zervixreifung am Termin - ein Vergleich von drei Methoden: Oxytocin-Infusion, Prostaglandin-F₂alpha-Gel und Prostaglandin-E₂-Gel endozervikal. Geburtsh. u. Frauenheilk. 42 (1982) 1-14
- 92 Schmidt,W., F.Kubli, G.Widmaier, S.Ditz, H.Rüttgers: Abortinduktion und "Priming" mit Prostaglandin-F₂alpha und Prostaglandin-E₂. In : Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H.Hepp u. B.Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S.224-229
- 93 Schmidt,W., G.Widmaier, S.Ditz, F.Kubli: Abortinduktion und "Priming" mit Prostaglandin F₂alpha und Prostaglandin E₂ - Vergleich der intra-amnialen, der extraamnialen und intrazervikalen Applikation. Geburtsh. u. Frauenheilk. 42 (1982) 118

- 94 Schmidt-Gollwitzer, K., B. Schüßler, W. Elger, M. Schmidt-Gollwitzer: Neue therapeutische Möglichkeiten bei der Beendigung intakter und gestörter Schwangerschaften: Erfahrungen mit dem Prostaglandin- E_2 -Derivat Sulproston (SHB 286). Geburtsh. u. Frauenheilk. 39 (1979) 667
- 95 Schmidt-Gollwitzer, K., M. Schmidt-Gollwitzer: Abortinduktion mit Prostaglandinen. In: Prostaglandine in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H. Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S. 182-191
- 96 Schmidt-Gollwitzer, M., G. Leyendecker: The effect of PG $F_2\alpha$ on endocrine parameters in early pregnancy. Arch. Gynaecol. 222 (1977) 149
- 97 Schröck, A., J. Endl, J. Schmidt, S. Tatschl, C. Hellmich, A. Horvat, K. Baumgarten: Ergebnisse der Weheninduktion bei intrauterinem Fruchttod mit Sulproston i.v. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H. Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S. 233-237
- 98 Schüßler, B.: Intramural-zervikale Applikation von Sulproston zur Cervix-erweichung am nichtschwangeren Uterus. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H. Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, S. 179-181
- 99 Schulz, K.F., D.A. Grimes, W. Jr. Cates: Measures to prevent cervical injury during suction curettage abortion. Lancet 1 (1983) 1182-1184
- 100 Schulz, B.O., U. Gethmann, F. Lehmann: Lokale und systemische Applikation von Sulproston zur präoperativen Cervixdilatation bei der Abruption im I. Trimenon. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H. Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S. 213-216
- 101 Sinzinger, H.: Prostaglandine in der inneren Medizin. Münchn. Med. Wschr. 125 (1983) 651-654
- 102 Smith, A.P.: The effects of intravenous infusion of graded doses of prostaglandins $F_2\alpha$ and E_2 on lung resistance in patients undergoing termination of pregnancy. Clin. Sci. 44 (1973) 17
- 103 Spätling, L., L. Bronz, P. Morf, D. Witzig, M. Neumann, R. Huch, A. Huch: Wirkung verschiedener Prostaglandinapplikationen auf die Cervix uteri im 1. Trimenon - Erste quantifizierbare Konsistenzbestimmungen. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H. Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, S. 85-89
- 104 Southern, E., et al.: Vaginal Prostaglandin E_2 in Management of Fetal Intrauterine Death. Brit. J. Obstet. Gynaecol. 85 (1978) 437-441
- 105 Tagaki, Sh., et al.: The effects of intramyometrial injection of prostaglandin $F_2\alpha$ on severe postpartum hemorrhage. Prostaglandins 12 (1976) 565-579
- 106 Theobald, P., W. Rath, H. Kühnle, L. Weber: Veränderungen des Kollagen - gehalts der schwangeren Cervix uteri nach lokaler Prostaglandinapplikation. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H. Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, S. 81-84
- 107 Ulbjerg, N., G. Ekman, A. Malmström, B. Sporrang, U. Ulmsten, L. Wingerup: Biochemical and morphological changes of human cervix after local application of prostaglandin E_2 in pregnancy. Lancet 1 (1981) 267
- 108 Urdinola, J., W. Schlegel, H. P. G. Schneider: Zur physiologischen Bedeutung der E- und F-Prostaglandine während des Zyklus. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H. Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin - Heidelberg-New York, 1981, S. 66-68
- 109 Walther, D., H. Mickan, K. Holzmann: Applikationsarten, Nebenwirkungen und Komplikationen der Behandlung mit Prostaglandinen in der Schwangerschaft. Therapiewoche 27 (1977) 2473-2476

- 110 Widmaier, G., B. Arabin, W. Gärtner, W. Schmidt, H. Rüttgers, F. Kubli: Cervix-Priming am Termin mit Oxytocin, Prostaglandin- $F_2\alpha$ und Prostaglandin E_2 . In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H. Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelb.-New York, 1981, S. 134-136
- 111 Wiechell, H.: Intramurale Prostaglandinapplikation bei 328 Fällen von ambulantem Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimenon. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H. Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, S. 209-212
- 112 Wiechell, H.: Ambulanter Schwangerschaftsabbruch durch einzeitige intramurale Applikation des Prostaglandinderivates SHB 286 (Sulproston). Geburtsh. u. Frauenheilk. 39 (1979) 401-403
- 113 Wienecke, G., R. P. Lueken: Erfahrungen mit Sulproston zur Abortinduktion. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H. Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, S. 260-262
- 114 Wingerup, L., U. Ulmsten, K. E. Andersson: Ripening of the cervix by intracervical application of PGE_2 -gel before termination of pregnancy with dilatation and evacuation. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 84 (1979) 15-18
- 115 Wiqvist, N., M. Bygdeman, M. Topozada: Induction of abortion by the intravenous administration of Prostaglandin $F_2\alpha$. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 50 (1971) 381
- 116 Zahradnik, H. P.: Grundlagen zur Physiologie und Pathophysiologie der Prostaglandine. In: Prostagl. in Gynäkol. u. Geburtsh., hrsg. v. H. Hepp u. B. Schüßler, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, S. 1-6
- 117 Zahradnik, H. P., E. Stengele, E. Kraut, G. Scharpf, M. Breckwoldt: Neue Aspekte zur Pathogenese und Therapie der Dysmenorrhoe: Prostaglandin- $F_2\alpha$ -Spiegel im Menstrualblut. Dtsch. Med. Wschr. 103 (1978) 1270
- 118 Zahradnik, H. P., H. Steiner, H. G. Hillemanns, M. Breckwoldt, W. Apdelt: Prostaglandin- $F_2\alpha$ - und 15-Methyl-Prostaglandin- $F_2\alpha$ - Anwendung bei massiven uterinen Blutungen. Geburtsh. u. Frauenheilk. 37 (1977) 493-495
- Ergänzung:
119 Tietze, C.: Induced Abortion, A Population Council Fact Book, New York, 1979

